



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos
sobre la morfología intestinal y parámetros sanguíneos
(serie eritrocítica y serie leucocítica) en cuyes (*Cavia
porcellus*) de engorde desafiados con *Salmonella
Typhimurium***

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Lorena Ysabel GONZALES VIVAS

ASESOR

Fernando Demetrio CARCELÉN CÁCERES

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Gonzales L. Efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre la morfología intestinal y parámetros sanguíneos (serie eritrocítica y serie leucocítica) en cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde desafiados con *Salmonella Typhimurium* [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2018.



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **viernes 05 de octubre de 2018**, a las **13:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0225-EPMV/FMV-2018, integrado por los siguientes profesores:

MV. Dr. Juan Espinoza Blanco
MV. Mg. Fernando Carcelén Cáceres
MV Mg. Luis Antonio Hoyos Sifuentes
MV. Gilberto Santillán Altamirano

Presidente del Jurado
Asesor de la Tesis
Miembro del Jurado
Miembro del Jurado

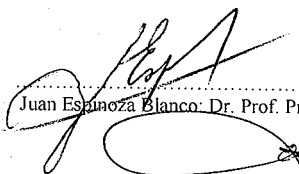
Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **GONZALES VIVAS, LORENA YSABEL** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

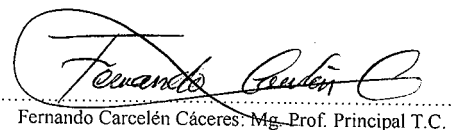
“EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS SOBRE LA MORFOLOGÍA INTESTINAL Y PARÁMETROS SANGUÍNEOS (SERIE ERITROCITICA Y SERIE LEUCOCITICA) EN CUYES (*Cavia porcellus*) DE ENGORDE DESAFIADOS CON *Salmonella Typhimurium*”

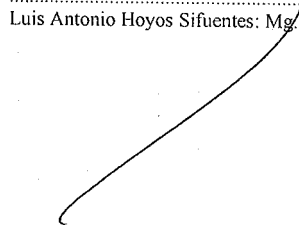
Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Asesor de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECIOCHO (18)**.

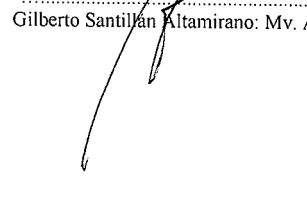
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **14:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:


Juan Espinoza Blanco: Dr. Prof. Principal, D.E.


Fernando Carcelén Cáceres: Mg. Prof. Principal T.C.


Luis Antonio Hoyos Sifuentes: Mg. Prof. Asociado T.C.


Gilberto Santillán Altamirano: Mv. Asociado T.C.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por la vida

A mi madre; Catalina por siempre incentivarme a estudiar, nunca dejar de darme palabras de aliento en los momentos difíciles y apoyarme siempre para cumplir mis metas profesionales.

A mi papá; Helard que siempre me apoyo en todas mis decisiones y nunca dejo de creer en mí a lo largo de todos los años de mi carrera.

A Gianfranco, mi hermano, por siempre darme el ejemplo de responsabilidad y dedicación y ser una persona muy valiente que enfrento todos los desafíos de la vida.

A Rodrigo, porque siempre me apoyo en todos mis proyectos y velo por mi bienestar cada día.

A, mi mamá biológica Ysabel que desde el cielo siempre me cuidas y espero te sientas muy orgullosa de mí.

A mi Dra. Sandra Bezada por asesorarme y orientarme en el camino que recorrí realizando el desarrollo de esta investigación y a lo largo de mi carrera y brindarme buenos consejos.

A mi asesor de tesis el Dr, Fernando Carcelén por haberme confiado la responsabilidad de desarrollar esta tesis tan importante para la sociedad y brindarme buenos consejos.

A mi mascota Zuzú por mantenerme en equilibrio emocional para poder culminar mi carrera profesional y ser el motivo para seguir desarrollándome como profesional.

Un sincero agradecimiento a todas las personas que me brindaron su ayuda de manera directa e indirecta para poder culminar esta etapa de mi vida.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Pág.	
AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
LISTA DE CUADROS.....	10
LISTA DE FIGURAS	11
I. INTRODUCCIÓN	12
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 DESAFIO ACTUAL EN LA CRIANZA DE CUYES.....	14
2.1.1 impacto económico y social de la crianza de cuyes.....	15
2.1.2 Estadística de la distribución geográfica y variación en la población nacional de cuyes	16
2.1.3 Complicaciones en la producción de cuyes.....	17
2.1.4 Problemática de la salmonelosis en cuyes del Perú	17
2.2 SISTEMA DIGESTIVO DEL CUY (<i>Cavia porcellus</i>)	18
2.2 .1 Generalidades fisiológicas y digestivas	18
2.2.2 Fisiología digestiva en cuyes.	18
2.2.3 Anatomía del intestino delgado del cuy.....	19
2.2.3.1 Estructura	19
2.2.3.2 La capa mucosa	20
2.2.3.3 Fisiología y síntesis en la capa mucosa	22
2.2.3.5 La capa muscular	23
2.2.3.6 La capa serosa	23
2.2.4 Funciones del intestino delgado del cuy	24
2.2.4.1 Función Secretora	24
2.2.4.2 Absorción y síntesis de nutrientes en el intestino del cobayo	24
2.2.5 Función regenerativa de las células epiteliales.....	25
2.2.6 Función sobre la respuesta inmunológica	26
2.2.7 Cecotrofia en el proceso fermentativo de los cuyes.....	26
2.3 Salud intestinal.....	26
2.3.1 Condiciones para tener una buena salud intestinal en cuyes.....	27

2.3.2	Aditivos bioactivos que favorecen la salud intestinal de los cuyes.....	27
2.3.2.1	Antibióticos promotores de crecimiento (APC)	28
2.3.2.1.1	Zinc Bacitracina	29
2.3.2.2	Probióticos	29
2.3.2.3	Prebióticos	30
2.3.2.4	Simbióticos	31
2.3.3	Mecanismo de acción de probióticos, prebióticos y simbióticos	33
2.3.3.1	Protección y soporte de la pared de la célula intestinal	34
2.3.3.2	Exclusión de bacterias patógenas a través de la adhesión	34
2.4.	Estudios sobre el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en parámetros morfológicos intestinales.....	35
2.5.	Estudios sobre el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en parámetros leucométricos intestinales.	35
2.6	Salmonelosis en cuyes.....	36
2.6.1	Etiología.....	36
2.6.2	Clasificación y Nomenclatura	36
2.6.3	Descripción del agente causal	36
2.6.3.1	Características Bioquímicas.....	36
2.6.3.2	Estructuras Antigénicas.....	37
2.6.3.3	Serotipo.....	37
2.6.3.4	Dosis infectiva	37
2.6.4	Patogenia	37
2.6.4.1.	Factores de virulencia	39
2.6.5	Manifestaciones Clínicas	39
2.6.5.1	Signos de la enfermedad.....	40
2.6.5.2	Lesiones	40
2.7.	Serie eritrocitaria y leucocitaria total y específica en cuyes	40
2.7.1	Serie eritrocitaria y leucocitaria total:	40
2.7.2	Serie eritrocitaria y leucocitaria específica:	40
2.8.	Células sanguíneas periféricas del cuy	41
2.8.1.	Eritrocitos	41
2.8.2	Trombocitos	41
2.8.3	Leucocitos	41
2.8.4	Valores hematológicos en cuy	42
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	44
3.2	Material y diseño experimental	44

3.3 Instalaciones, equipos y materiales	45
3.5. Productos Evaluados:	46
3.5.1 Probiótico	46
3.5.2 Prebiótico	47
3.5.3 Simbiótico.....	47
3.5.4 Estudios morfométricos	48
3.5.4.1. Histomorfometría intestinal.....	48
3.5.4.2 Toma y procesamiento de muestras:.....	48
3.5.4.3 Preparación de cortes histológicos:	49
3.6 Parámetros evaluados.....	49
3.6.1 Longitud de la vellosidad intestinal:.....	49
3.6.2 Ancho de la vellosidad intestinal:	49
3.6.3 Profundidad de la cripta de Lieberkühn:.....	49
3.7 Lectura de láminas histológicas:	49
3.8.1 Toma de muestras.....	51
3.8.2 Procesamiento de muestras para los parámetros eritrocítica y leucocítica.....	51
3.9 Diseño experimental y análisis estadísticos	51
V. DISCUSION	54
VI. CONCLUSIONES	56
VII. RECOMENDACIÓN.....	57
VIII. LITERATURA CITADA	58

RESUMEN

El presente trabajo evaluó el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre la morfología intestinal, serie eritrocítica y serie leucocítica en cuyes de engorde desafiados con *Salmonella typhimurium*. Se utilizaron 50 cuyes machos los cuales fueron distribuidos en 5 tratamientos con (10) repeticiones cada uno. Los tratamientos fueron: Tratamiento T1: Cuyes alimentados con la dieta base y desafiados con *Salmonella typhimurium* (control). Tratamiento T2: Cuyes alimentados con la dieta base + probiótico y desafiados con *Salmonella typhimurium*. Tratamiento 3: Cuyes alimentados con la dieta base suplementados con prebiótico y desafiados con *Salmonella typhimurium*. Tratamiento T4: Cuyes alimentados con la dieta base suplementados con prebiótico y desafiados con *Salmonella typhimurium* y Tratamiento T5: Cuyes alimentados con la dieta base suplementados con APC y desafiados con *Salmonella typhimurium*. La aplicación de los tratamientos (probiótico, prebiótico y simbiótico) se realizó al terminar el periodo adaptación por cinco días consecutivos, al sexto día post periodo de adaptación se realizó el desafío con una DI (Dosis Infecciosa) de 2×10^6 UFC/ml de 48 horas de incubación de *Salmonella typhimurium* administrados vía oral. A partir del día 14 post periodo de adaptación se volvió aplicar los tratamientos por cinco días consecutivos. El periodo de engorde duró 49 días y se realizó en la Unidad de Experimentación de Cuyes del Laboratorio de Bioquímica, Nutrición y alimentación Animal. Al momento del sacrificio, se recolectaron muestras de sangre para la serie eritrocítica, leucocítica y luego de beneficiados los animales, se procesaron las muestras de intestino delgado para la evaluación de los parámetros de morfología intestinal. Los parámetros morfológicos fueron: altura de vellosidad, profundidad de cripta, ancho de vellosidad y relación altura de vellosidad/profundidad de la cripta y los parámetros sanguíneos tomados fueron: de la serie eritrocítica, y leucocítica. Se empleó un diseño experimental completamente al azar, los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis de varianza para determinar diferencia estadística significativa entre tratamientos. En los casos positivos, se aplicó la prueba de Tukey. Ambas pruebas estadísticas fueron analizadas con el programa estadístico SAS (Statistical Analysis System) obteniéndose mejores resultados en el efecto del probiotico T2, seguido del simbiótico T4 en cuanto a parámetros histomorfométricos (longitud y ancho) y no se obtuvo diferencias en relación a los parámetros sanguíneos.

Palabras clave: *Salmonella typhimurium*, desafío, alimento funcional, cuyes de engorde, morfología intestinal y leucometría.

ABSTRACT

The present work evaluated the effect of probiotics, prebiotics and symbionts on intestinal morphology, erythrocytic series and leukocytic series in fattening guinea pigs challenged with *Salmonella typhimurium*. 50 male guinea pigs were used, which were distributed in 5 treatments with nine (10) repetitions each. The treatments were: Treatment T1: Cuyes fed with the base diet and challenged with *Salmonella typhimurium* (control). T2: Guinea pigs fed the base + probiotic diet and challenged with *Salmonella typhimurium*. Treatment 3: Guinea pigs fed the base diet supplemented with prebiotic and challenged with *Salmonella thyphimurium*. Treatment 4: Guinea pigs fed the base diet supplemented with prebiotic and challenged with *Salmonella thyphimurium* and Treatment 5: Guinea pigs fed the base diet supplemented with APC and challenged with *Salmonella thyphimurium*. The application of the treatments (probiotic, prebiotic and symbiotic) was carried out at the end of the adaptation period for five consecutive days, on the sixth day post adaptation period the challenge was performed with a DI (Infective Dosage) of 2×10^6 CFU / ml of 48 hours of incubation of *Salmonella thyphimurium* administered orally. After the 14th post adaptation period, the treatments were applied again for five consecutive days. The fattening period lasted 49 days and was carried out in the Cuyes Experimentation Unit of the Biochemistry, Nutrition and Animal Nutrition Laboratory. At the time of sacrifice, blood samples were collected for the erythrocytic, leukocytic series and after the animals benefited, the small intestine samples were processed for the evaluation of intestinal morphology parameters. The morphological parameters were: villus height, crypt depth, villus width and villus height / depth ratio of the crypt and the blood parameters taken were: from the erythrocytic and leukocytic series. A completely randomized experimental design was used, the data obtained were subjected to an analysis of variance to determine significant statistical difference between treatments. In the positive cases, the Tukey test was applied. Both statistical tests were analyzed with the statistical program SAS (Statistical Analysis System) obtaining better results in the effect of the probiotic T2, followed by the T4 symbiotic in terms of histomorphometric parameters (length and width) and no differences were obtained in relation to blood parameters . Key words: *Salmonella typhimurium*, challenge, functional food, fattening guinea pigs, intestinal morphology and leucometry.

Key words: *Salmonella typhimurium*, challenge, functional food, fattening guinea pigs, intestinal morphology and leucometry.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1.- Población de cuyes a nivel nacional.

Cuadro 2.- Prebióticos oligosacáridos en estudio o en uso

Cuadro 3.- Tipos de simbióticos.

Cuadro 4.- Constantes hematologías del cuy

Cuadro 5.- Valores hematológicos normales del cobayo

Cuadro 6.- Composición del probiótico líquido

Cuadro 7.- Características de las porciones intestinales

Cuadro 8.- Efecto de los tratamientos sobre los parámetros morfológicos en cuyes desafiados con *Salmonella Typhimurium*.

Cuadro 9.- Efecto de los tratamientos sobre la serie eritrocítica en cuyes de engorde desafiados con *Salmonella Typhimurium*.

Cuadro 10.- Efecto de los tratamientos sobre la serie leucocitaria total específica en cuyes de engorde desafiados con *Salmonella Typhimurium*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.- Distribución de grupos de comparación y tratamiento asignado.

Figura 2.- Puntos de referencia para la medición de longitud de vellosidad, ancho de vellosidad y la profundidad de cripta de Lieberkühn (4x).

Figura 3.- Puntos de referencia para la medición de longitud de vellosidad, ancho de vellosidad y la profundidad de cripta de Lieberkühn (10x).

I. INTRODUCCIÓN

La determinación de los rangos hematológicos de animales de producción tiene una importancia relevante para los responsables que tienen que ver con la sanidad del sistema productivo. El hemograma es un estudio de rutina importante; donde se evalúan tres tipos de las células: los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y los trombocitos, células producidas en la medula ósea mediante el proceso de fragmentación citoplasmática y que desempeñan un papel importante en la homeostasis. Los valores hematológicos de la sangre pueden variar por el estado nutricional, sexo, edad, hábitat, la época del año, el estado reproductivo y el estrés ambiental (Odunsi et al., 1999). Por lo tanto, un equilibrio entre las células hemáticas puede mejorar la condición fisiológica de los cuyes y la respuesta celular.

Por otro lado, la crianza del cuy está teniendo un gran auge en los últimos años a razón de un mayor consumo interno y por la exportación creciente de su carne, lo cual está trayendo consigo el paso de una crianza casera hacia una crianza intensiva de grandes lotes de cuyes lo cual conlleva, por el hacinamiento, a la presencia de diversas enfermedades como la salmonelosis que puede provocar hasta el 95 % de muertes de la morbilidad general (Chauca, 1997), y alta mortalidad en crías durante la lactación (38 a 56% en crianzas familiares, 23% en crianzas tecnificadas) (Ordoñez, 1998).

Por este motivo, en la producción de cuyes para mejorar la eficiencia productiva es necesario implementar estrategias para prevenir la presencia de estas patologías. Una de estas estrategias es la inclusión de aditivos en la alimentación. Los aditivos equilibran la flora intestinal, inhiben el crecimiento de patógenos y favorecen la homeostasis del sistema inmunológico (Fernández *et al.*, 2014). Uno de los aditivos más utilizados y con muy buenos resultados a nivel mundial en los sistemas de crianza intensivo son los antibióticos como promotores de crecimiento (APC). Los APC son utilizados en dosis subterapéuticas en los alimentos, los cuales han demostrado que mejoran la calidad del producto final, ejerciendo un control sobre la microflora intestinal, permitiendo así una mejor utilización de los nutrientes (Wang y Zhou, 2007). Además, de permitir estabilizar la flora microbiana, actúan previniendo algunas patologías intestinales y como consecuencia mejorando los índices productivos, con lo que los productores se vuelven más competitivos (Cancho et al., 2000).

Sin embargo, la posibilidad de que el uso de antibióticos en producción animal como para prevenir o curar enfermedades pueda inducir una resistencia cruzada en bacterias patógenas para humanos ha producido que se limita su uso en muchos países. Esto ha generado críticas y presiones legales debido al desarrollo posible de microorganismos resistentes a los medicamentos administrados en medicina humana, generando problemas de salud pública (Santomá, 2006).

Esto ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas, que brinden los mismos beneficios de los antibióticos promotores de crecimiento, pero cuyo uso no acarree riesgos para la salud humana y animal, siendo una de estas el uso de alimentos funcionales como los probióticos, prebióticos y simbióticos (Pelicano et al., 2004).

Además, la determinación de los rangos hematológicos (serie eritrocítica y serie leucocítica, total y específica) en los animales de producción es una forma indirecta para evaluar la eficacia de los aditivos como los promotores del crecimiento (prebióticos, probióticos y simbióticos) debido a que nos indican el estado de homeostasis o equilibrio ante una situación de estrés o enfermedad. Así mismo, los leucocitos son las células encargadas de la defensa del cuerpo, especialmente contra las infecciones bacterianas (Jain, 1993).

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 DESAFIO ACTUAL EN LA CRIANZA DE CUYES

El cuy (*cavia porcellus*) es una especie originaria de la zona andina del Perú, Ecuador, Colombia y Bolivia, criada con el objetivo de obtener carne. Es un producto alimenticio nativo, de alto valor nutritivo y bajo costo de producción, que contribuye a la seguridad alimentaria de la población rural de escasos recursos (Ministerio de agricultura y riego, 2008). En los países andinos se estima en 36 millones de animales en todo el Perú. (MINAGRI, 2008).

En el Perú y Ecuador la crianza está difundida en la mayor parte del país; en Bolivia y Colombia está circunscrita a determinados departamentos, lo cual explica la menor población animal en estos países (MINAGRI, 2008).

En el Perú se encuentra la mayor población de cuyes (MINAGRI, 2018). Su aceptación se ha extendido hacia la costa y selva, por efecto de la migración de la población andina que ha llevado sus costumbres y tradiciones hacia esos lugares. Además de ello, se ha impulsado y promocionado bastante el consumo de cuy en las principales ciudades de la costa atendiendo a las características saludables de su carne.

Asimismo la exportación de su carne desde el año 2000 (carcasas empacadas al vacío) con destino a Estados Unidos y Japón, ha cumplido con las especificaciones técnicas y de calidad exigidas por estos mercados, aunque en el 2013 tuvo una caída por el tema de reducida cantidad de exportación hacia países extranjeros. El cuy es una de las carnes más nutritivas en el mercado al contener alrededor de 20,3% de proteínas y 3,5% de grasas (MINAGRI, 2008).

El cuy (*Cavia porcellus*) es una especie doméstica que se explota en cautiverio en algunos países latinoamericanos, desde tiempos de la conquista ha constituido una fuente alimenticia y económica muy importante para el poblador andino (Cajas, 2008). Las investigaciones peruanas han conllevado a mejorar los aspectos de crianza y producción del cuy, por ejemplo, separarlos y no permitir su reproducción antes de tiempo, manejar de manera apropiada las líneas genéticas y no abusar de la consanguinidad; además de no descuidar su alimentación con forraje y alimentos balanceados (RPPnoticias, 2013). La tecnología peruana ha logrado, tener una mayor cantidad de crías por camada, disminuir la mortandad y obtener cuyes de un kilo en tres meses listo para consumo, entre otros beneficiosos (RPPnoticias, 2013).

2.1.1 impacto económico y social de la crianza de cuyes

En las zonas andinas, el cuy tiene ventajas comparativas frente a otras especies introducidas, puesto que se puede consumir directamente, intercambiar por diversos productos (trueque) o vender para obtener ingresos que permiten la adquisición de otros bienes. Además de estos beneficios que pueden cuantificarse; los cuyes proporcionan a la familia campesina beneficios de tipo simbólico y medicinal (MINAGRI, 2008). La importancia del cuy como especie, radica en sus enormes posibilidades de constituirse como actividad económica, capaz de permitir utilidades comparativamente superiores a las generadas por otras actividades pecuarias.

La importancia actual radica en el incremento del consumo de la carne por la garantía de conseguir cuyes en granjas tecnificadas, la disponibilidad de una nueva oferta tecnológica que en los últimos años permitió importantes avances en el mejoramiento genético, haciendo del cuy una especie eficiente en la conversión de alimentos, precoz y extraordinariamente prolífico; todo ello permite vislumbrar nuevas perspectivas de desarrollo competitivo de esta especie en los mercados regionales y el nacional (Chauca, 2007; Gil, 2007). La adaptación del cuy a diferentes ecosistemas ha hecho posible su exportación a países como Venezuela y Cuba, como alternativa para pequeños productores y consolidado la crianza de cuyes en África (MINAGRI 2018). Siempre se ha relacionado al cuy como una especie alto andina, pero los mejores resultados productivos, reproductivos y de mercadeo se han dado en la costa del Perú. Su crianza se ha extendido en los sectores rurales, se han generado microempresas productoras de cuyes lo que ha permitido generar puestos de trabajo rural.

Siempre se consideró como una actividad manejada por mujeres pero en la actualidad se ha consolidado como una actividad familiar (Chauca, 2007). La crianza de cuy es una alternativa viable para incrementar el consumo de proteína de origen animal, generar empleo, disminuir la migración, la importación de productos alimenticios y la extrema pobreza del país, especialmente de las zonas rurales (García, 2012). Desde un punto de vista social, la cría de estos animales representa una alternativa para mejorar el nivel nutricional de la familia rural. Con técnicas de manejo apropiadas puede intensificarse su producción y adaptarse a aquellas familias con poca disponibilidad de tierras para actividades productivas (MINAGRI, 2008). El consumo de carne de cuy en el Perú se estimó en 0.607 kg por habitante para el 2003. Sobre la base de una producción estimada de 16,500 TM de carne al año (DGPA-INIA, 2003). Siendo uno de los más bajos a nivel nacional superando solo al consumo de carne de caprino (0,25kg /hab/año) (MINAGRI, 2018). Se estima que en todo el país hay 22 millones de cuyes, los cuales se concentran principalmente en el Valle del Mantaro y en Cajamarca (RPP, 2013).

2.1.2 Estadística de la distribución geográfica y variación en la población nacional de cuyes

El Perú posee una población estimada de 23'240,846 cuyes distribuidos principalmente en la sierra 21'462,950, costa 1'439,746 y selva 338,150 (Ministerio de Agricultura y Riego, 2008).

Cuadro 1. Población de cuyes a nivel nacional (INEI - IV Censo nacional agropecuario 2012).

DEPARTAMENTO	Nº DE CUYES
AMAZONAS	327936
ANCASH	1643415
APURIMAC	1012181
AREQUIPA	437274
AYACUCHO	449887
CAJAMARCA	2408094
CALLAO	5321
CUSCO	1715374
HUANCAVELICA	348223
HUÁNUCO	687311
ICA	47532
JUNÍN	958796
LA LIBERTAD	721021
LAMBAYEQUE	240664
LIMA	740812
LORETO	16312
MADRE DE DIOS	2982
MOQUEGUA	138368
PASCO	98222
PIURA	116134
PUNO	113881
SAN MARTIN	340875
TACNA	109221
TUMBES	2446
UCAYALI	12748
TOTAL	12695030

Fuente: INEI, 2012

Según datos obtenidos por el Instituto Nacional de Innovación Agraria, cerca del 74% de la población de Lima es potencialmente consumidora de carne de cuy, lo cual sumado a la demanda creciente de esta carne en provincias, conlleva a una demanda insatisfecha (Instituto nacional de innovación agraria, 2011). Por otro lado, la demanda externa de este producto va en aumento (consumidores ecuatorianos y peruanos que migraron hacia los Estados Unidos); caracterizándose

por exigir pesos por encima de los promedios comerciales ofertados en Perú, calidad y continuidad de abastecimiento (Ministerio de Agricultura y Riego, 2008; Vallejos, 2014).

2.1.3 Complicaciones en la producción de cuyes

La carne de cuy ha sido el alimento principal del poblador andino. Tras el proceso migratorio de las décadas pasadas su consumo se ha extendido hacia otras regiones; por lo que en la actualidad, existen numerosas granjas que se dedican a su crianza y comercialización. Adicionalmente el reconocimiento internacional de la cocina peruana permite aprovechar esta tendencia favorable al consumo de productos oriundos del Perú. Por lo que el cuy, sumado a su buen sabor, puede ser uno de los productos con mayor acogida por su valor nutricional y bajos índices de colesterol, características que busca constantemente un consumidor moderno. De acuerdo con el MINAGRI, la producción de carne de cuy en el Perú muestra baja eficiencia si se compara con la alcanzada por otros tipos de carnes.

Existen criterios técnicos que no se aplican en la crianza familiar y tradicional, lo cual ha llevado a que los productores obtengan animales con problemas de consanguinidad y mortalidad. La falta de conocimiento sobre alimentos con valor nutritivo para el cuy, la deficiencia en la cadena logística de suministros, la sanidad en los procesos y la carencia de innovación tecnológica no han permitido que la carne de cuy se expanda a mercados nacionales e internacionales (Chirinos *et al.*, 2008). El tema importante en la nutrición animal moderna es, por lo tanto, promover y mantener la salud gastrointestinal para asegurar productividad total y para entregar al mercado global productos animales seguros y de alta calidad (Martínez, 2010).

2.1.4 Problemática de la salmonelosis en cuyes del Perú

La salmonella se encuentra en estado latente, por lo que se considera que los cuyes son portadores y basta una situación de estrés para activarla, y en el lapso de tres a cuatro días puede desaparecer la población de una granja porque el contagio es rápido, es por ello que algunos productores por deshacerse de este problema sanitario, empiezan a vender sus cuyes vivos con el riesgo de contaminar a la persona que la consume, la cual aumenta el riesgo de adquirir la salmonella de manera zoonótica, cuyos síntomas son fiebre y diarrea en personas infectadas. (German Castillo, 2015).

Esto trae como consecuencia la permanente preocupación por parte de los productores de cuyes de la región Junín ante un inminente brote de salmonelosis, enfermedad que afecta al hígado, estómago e intestinos del animal, que causa una mortalidad hasta del 100% de individuos en un galpón. En la crianza comercial de cuyes en el valle del Mantaro, Perú, la tasa de mortinatalidad se encuentra entre 15 y 18% , siendo la salmonelosis la enfermedad de mayor prevalencia ,cuyas

pérdidas económicas llegan hasta 53% por morbilidad y 95% por mortalidad (Morales *et al.*, 2007).

Así se concluyó en el estudio sobre los grados de riesgo de la salmonelosis y la mortalidad de los cuyes afectados. Los mecanismos de acción de estos patógenos son diversos, e incluyen infección directa y daño a la placenta y severo compromiso sistémico de la madre y de las crías. Asimismo, se han descrito casos de abortos en mujeres que se infectaron al consumir alimento contaminado con *Salmonella typhi* eso basado en estudios de El Servicio Nacional de Sanidad Agraria - Senasa y la Universidad Nacional Hermilio Valdizán, realizaron la vigilancia epidemiológica priorizando los lugares más endémicos y recónditos del país, ubicándose así en el caserío de Yacupunta, ubicado en el distrito y provincia de Huánuco, para diagnosticar enfermedades de cuyes, dándose como mayor porcentaje casos con *salmonella tiphymurium*. En dicho caserío, la Asociación de Productores Agropecuarios cuenta con 30 mil cuyes para la venta al mercado local. (SENASA.2016).

2.2 SISTEMA DIGESTIVO DEL CUY (*Cavia porcellus*)

2.2 .1 Generalidades fisiológicas y digestivas

El cuy, es una especie herbívora monogástrica; según su anatomía gastrointestinal, es un animal fermentador post gástrico cecal, a causa de la existencia de microorganismos presentes en el ciego (Gómez y Vergara, 1995).

2.2.2 Fisiología digestiva en cuyes.

Según Sakaguchi (2003), el cuy inicia el proceso de digestión en la boca con la masticación, fragmentando el alimento en pequeñas porciones que se mezclan con la saliva para facilitar la acción de las enzimas digestivas. Posteriormente el bolo pasa a través de la faringe y el esófago hasta llegar al estómago (Rigoni *et al.*, 1993). El estómago del cuy, externamente es un saco piriforme, de una coloración rosada y de textura lisa (Ghoshal y Bal, 1989).

Asimismo, se caracteriza por una estructura glandular simple seguido de un intestino delgado que alcanza 125 cm en la adultez, en donde se almacena el alimento ingerido tras ser parcialmente digerido por el ácido clorhídrico y la acción enzimática de la pepsina, amilasa y lipasa gástricas. En seguida, dicho material alcanza al duodeno, donde la digestión enzimática continúa por las secreciones entéricas, pancreáticas y biliares, además de realizarse la absorción de los compuestos digeridos a través de la pared del intestino delgado (ID), como azúcares, aminoácidos, grasas, algunas vitaminas y minerales. El material no digerido pasa luego a las siguientes porciones del ID. El paso por el estómago y el ID ocurre en un lapso de dos horas, tiempo menor al detectado

en conejos, por lo cual se afirma que el cuy en comparación con el conejo, digiere en un 4- 19 % menos los lípidos y las proteínas (Rigoni *et al.*, 1993).

Continuando el ID, se encuentra el ciego, órgano importante que junto al colon proximal puede contener hasta el 65% de la digesta y alberga microorganismos fermentadores. Cuando el alimento llega al ciego desarrolla un patrón de movimiento de la materia digerida a través del intestino grueso caracterizado por la retención no selectiva de fluidos y partículas groseras. En el caso de los roedores cavimorfos, como el cuy, no separan los fragmentos groseros de los fluidos presentes en la materia digerida una vez que llega al ciego. Esto explicaría en parte la mayor eficiencia para digerir y aprovechar la fibra por parte de los cuyes en comparación con los conejos (Sakaguchi, 2003; Johnson-Delaney, 2006; Vallejos, 2014).

Pese a los procesos ocurridos en el estómago y el intestino delgado la pared celular contenida en la materia vegetal transita casi intacta hacia el ciego, lugar que contiene una microbiota muy compleja, cuyas enzimas tienen acción degradativa sobre la pared celular de esta materia vegetal. La acción de estas enzimas se conoce como digestión fermentativa y se lleva a cabo en aproximadamente 48 horas, producto de este proceso se obtienen ácidos grasos de cadena corta, vitaminas del complejo B y proteína microbiana; pero sólo se absorben a este nivel los ácidos grasos volátiles, vitaminas y agua (Gómez y Vergara, 1995; Vallejos, 2014).

2.2.3 Anatomía del intestino delgado del cuy

Es definido de acuerdo al trabajo de investigación del Dr. Gasquez y Blanco en el año 2004, como el punto terminal de la digestión de alimentos, de la absorción de los productos finales de ésta y de la secreción endocrina en todas las especies domésticas (Junqueira y Carneiro, 2006; Gásquez y Blanco, 2004).

2.2.3.1 Estructura

El intestino delgado, anatómicamente estructurado se encuentra conformado por diferentes partes, siendo que la primera se extiende desde el orificio pilórico hasta la unión ileocecal, y se divide en duodeno, yeyuno e íleon (Leeson *et al.*, 1990). En el *Cavia porcellus*, se encuentra ubicado en el lado derecho del abdomen y tiene un total aproximado de 125 cm de longitud en el espécimen adulto, presentando muchas vellosidades en su recorrido, sin embargo, a la fecha no es posible diferenciar macroscópicamente las secciones de éste (Johnson – Delaney, 2006).

La pared intestinal muestra una estructura histológica general en todas sus porciones determinada por la presencia de cuatro capas o tunicas concéntricas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La transición morfológica entre cada uno de los tramos se produce de forma gradual (Gásquez y Blanco, 2004).

2.2.3.2 La capa mucosa

La capa mucosa se encuentra conformada por una lámina epitelial, una lámina propia y una muscular (Gázquez y Blanco, 2004), presentando en los especímenes del *Cavia porcellus* una capa robusta para el caso en comparación con otros roedores como la rata (Evans *et al.*, 1971). La superficie se encuentra revestida por un epitelio cilíndrico simple constituida por: enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, pluripotenciales y enteroendocrinas (Gázquez y Blanco, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006; Leeson *et al.*, 1990). El número y distribución de cada uno de estos tipos celulares varía según la región considerada del sector intestinal objeto de evaluación y análisis (Gázquez y Blanco, 2004).

Los enterocitos son las células principales del intestino delgado, tapizan la superficie luminal y su función primigenia es la absorción de nutrientes. Se caracterizan por ser de naturaleza cilíndrica y alta, con un núcleo oval situado en la mitad inferior de la estructura de la célula y rodeada de un citoplasma con presentación muy ligera de acidófilo. Cada célula presenta en el borde apical un ribete en cepillo, compuesto por varias microvellosidades o *microvilli*. Cada microvellosidad es una protrusión cilíndrica de la membrana celular que rodea un haz de microfilamentos de actina asociados con otras del citoesqueleto, de aproximadamente 1 µm de largo por 0.1 µm de ancho. Gracias al mucus producido por las células caliciformes y al glucocáliz, se tiñe de manera positiva con el método PAS. El glucocáliz actúa como agente protector y tiene actividad enzimática por la presencia de hidrolasas específicas destinadas a la digestión terminal de los nutrientes (Gázquez y Blanco, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006; Leeson *et al.*, 1990).

Las células caliciformes se forman a partir de las células madre, pasando por una etapa intermedia llamada célula oligomucosa, hallada en la cripta, que posee un notable aparato de Golgi y pocos gránulos secretorios, los cuales aumentan mientras disminuye la capacidad mitótica de estas células (Gázquez y Blanco, 2004), se localizan entre los enterocitos, tanto en el epitelio de la mucosa como en el de las criptas, aumentando su población hacia las porciones caudales del intestino delgado (Bacha y Bacha, 2000; Gázquez y Blanco, 2004). El moco secretado es una glucoproteína ácida que forma una película lubricante y protectora sobre el glucocáliz de las microvellosidades, interactuando con éste para facilitar la absorción de moléculas (Gázquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*, 1990).

Las células de Paneth son de forma piramidal y se localizan en la porción basal de las criptas (Junqueira y Carneiro, 2006). Su núcleo se encuentra en la base, y sobre este, se hallan abundantes gránulos de secreción acidófilos y un complejo de Golgi (Gázquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*,

1990). Poseen una marcada actividad de síntesis proteica, produciendo lisozima y péptidos de acción antibacteriana, y así regular la flora microbiana del intestino delgado (Junqueira y Carneiro, 2006; Leeson *et al.*, 1990).

Las células enteroendocrinas se hallan en las criptas y las vellosidades intestinales secretando péptidos reguladores activos que participan en la secreción gástrica, motilidad intestinal, secreción pancreática y la contracción de la vesícula biliar (Leeson *et al.*, 1990). Mediante métodos inmunohistoquímicos, se han identificado una veintena de estas células (Gásquez y Blanco, 2004).

Las células pluripotenciales o columnares indiferenciadas, ocupan sobre todo el tercio inferior de las criptas (Gásquez y Blanco, 2004). Son cilíndricas y poco regulares, presentando características de una célula inmadura con pocas microvellosidades cortas e irregulares (Leeson *et al.*, 1990). Estas células sufren de mitosis frecuentes para conservar la población de los diferentes tipos celulares del intestino (Bacha y Bacha, 2000), siendo imprescindibles en el epitelio debido a la continua pérdida celular a la que se encuentra sometida la vellosidad intestinal, la cual requiere una renovación constante (Gásquez y Blanco, 2004).

La lámina propia está compuesta por tejido conjuntivo areolar laxo con vasos sanguíneos, vasos linfáticos, fibras nerviosas y fibras musculares lisas; pudiendo observarse células reticulares primitivas con núcleos grandes, ovales y de coloración pálida, así como linfocitos, macrófagos y células plasmáticas (Leeson *et al.*, 1990). Esta lámina penetra en el centro de las vellosidades intestinales, donde las células musculares lisas se encargan del movimiento rítmico de estas para la absorción de nutrientes (Junqueira y Carneiro, 2006).

La capa muscular de la mucosa es una banda delgada que limita con la submucosa, por debajo de las criptas, compuesta por dos finas capas de fibras musculares lisas perpendiculares entre sí. La contracción de sus fibras provoca la aparición de pliegues transitorios de la mucosa (Gásquez y Blanco, 2004).

2.2.3.3 Fisiología y síntesis en la capa mucosa

La capa mucosa presenta especializaciones destinadas al incremento de la superficie interna, facilitando la digestión y absorción de nutrientes: pliegues circulares, vellosidades y microvellosidades intestinales y criptas intestinales o de Lieberkühn; suponiendo una característica relevante en un órgano donde la absorción es tan intensa (Junqueira y Carneiro, 2006; Gásquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*, 1990).

Los pliegues circulares o *plicae circularis* son equivalentes a los pliegues de Kerckring o válvulas conniventes del humano, siendo de desarrollo variable en los mamíferos domésticos y estando conformadas por espirales permanentes de mucosa con un núcleo de submucosa, algunas veces ramificadas, que se pueden extender de dos tercios a más de la circunferencia del intestino, llegando rara vez a formar un círculo alrededor de la luz (Gásquez y Blanco, 2004). Estos pliegues inician en el duodeno, desarrollándose al máximo en el duodeno terminal y yeyuno, para luego ir disminuyendo y desapareciendo a la mitad distal del íleon (Leeson *et al.*, 1990).

Entre las vellosidades, se encuentran pequeñas aberturas tubulares llamadas criptas de Lieberkühn, las cuales se extienden profundamente hasta la *muscularis mucosae* y se presentan en el corte transversal como una luz central revestida de epitelio que continúa desde las vellosidades, representando un aumento de la superficie de la mucosa (Gásquez y Blanco, 2004). La función secretoria y generadora de la cripta se refleja en la naturaleza de los tipos celulares: absortivas, indiferenciadas, de Paneth, mucosas y enteroendocrinas (Leeson *et al.*, 1990). La reposición del epitelio mucoso se da a partir de la división celular, primariamente dentro de las criptas (Bacha y Bacha, 2000).

Se calcula que los pliegues circulares aumentan la superficie intestinal cerca de 3 veces, las vellosidades en 10 y las microvellosidades en 20, siendo responsables al final, de aumentar en 600 veces aproximadamente el área de absorción intestinal (Junqueira y Carneiro, 2006).

Una característica distintiva de la mucosa intestinal es la presencia de proyecciones digitiformes y foliadas de ésta, hacia la luz intestinal. Estas son llamadas vellosidades, y su longitud varía de acuerdo a la especie y actividad fisiológica intestinal (Ross *et al.*, 1982; Gásquez y Blanco, 2004). Cada una consta de un núcleo de lámina propia cubierto de epitelio (Leeson *et al.*, 1990). Cada vellosidad posee en su núcleo una red capilar compuesta de arteriolas, vénulas y un vaso linfático central. Esta red se caracteriza por ser fenestrada y permeable a las macromoléculas (Leeson *et al.*, 1990). Gracias a las fibras musculares de la mucosa, las vellosidades pueden contraerse favoreciendo el drenaje linfático (Gásquez y Blanco, 2004).

2.2.3.4 La capa submucosa

La capa submucosa se encuentra conformada por tejido conectivo moderadamente denso e irregular (donde abundan las fibras elásticas y puede aparecer el tejido adiposo), sirviendo de soporte a la red arterial, venosa y linfática que la recorre, así como al plexo nervioso submucoso, interno o de Meissner (Gásquez y Blanco, 2004). En la porción anterior del intestino delgado se observan glándulas tubuloalveolares simples ramificadas, *cavia porcellus* conductos excretores desembocan en el fondo de las criptas o entre las vellosidades (Gásquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*, 1990). Estas son llamadas glándulas de Brunner o duodenales, debido a que en los mamíferos domésticos siempre están presentes en el duodeno, pero su límite posterior varía ampliamente (Gásquez y Blanco, 2004). Su secreción viscosa y alcalina (pH 8.1 – 9.3) protege la mucosa del contenido gástrico y provee un medio adecuado para la actividad de las enzimas pancreáticas al neutralizar el pH del quimo (Junqueira y Carneiro, 2006).

Como la lámina propia, la submucosa también contiene folículos linfoides aislados, donde forman agregados linfoides ubicados en el lado opuesto de la inserción mesentérica (Placas de Peyer). Su desarrollo depende de la especie y desempeñan una función defensiva importante (Gásquez y Blanco, 2004).

2.2.3.5 La capa muscular

La capa muscular se encuentra formada por dos bandas de fibras musculares lisas, la circular interna y la longitudinal externa, estando unidas por un estrato conectivo rico en fibras elásticas donde se sitúa el plexo nervioso mientérico, externo o de Auerbach, controlando la motilidad intestinal (Gásquez y Blanco, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006).

2.2.3.6 La capa serosa

La capa serosa del intestino está constituida por una delgada capa de tejido conectivo laxo recubierta en su superficie libre por una capa de células planas o mesotelio que se corresponde con la hoja visceral del peritoneo y es completa, excepto en el borde mesentérico, donde los vasos y nervios abordan la piel intestinal (Aughey y Frye, 2001; Gásquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*, 1990).

2.2.4 Funciones del intestino delgado del cuy

El intestino delgado cumple con las siguientes funciones: Secreción, digestión y absorción de nutrientes, regeneración celular y participa activamente como parte del sistema inmune específico y no específico (Allee y Touchette, 1999; Engelhardt y Breves, 2004; Gauthier, 2002).

2.2.4.1 Función Secretora

Abarca la secreción de moco y bicarbonato de las glándulas de Brunner, la secreción de bicarbonato del epitelio duodenal, la secreción de moco de las células caliciformes y la secreción de Cl⁻ de las glándulas intestinales (Engelhardt y Breves, 2004).

La secreción de moco y bicarbonato por parte de las glándulas de Brunner y del epitelio duodenal sirve para proteger a este del contenido ácido proveniente del vaciamiento gástrico (Engelhardt y Breves, 2004), ya que es resistente a la acción de enzimas gastrointestinales y sus glucoproteínas tienen propiedades anfóteras, amortiguando pequeñas cantidades de ácidos o álcalis (Junqueira y Carneiro, 2006).

El moco secretado por las células caliciformes lo protege de los agentes mecánicos y químicos, constituyendo una capa de aproximadamente 0.5 mm de espesor (Engelhardt y Breves, 2004); sin embargo, se sabe que puede ser menor en el caso del *cavia porcellus* (Evans *et al.*, 1971). El efecto protector es evidente por el aumento de la secreción de moco, y la hipertrofia e hiperplasia de estas células en respuesta de un notorio estímulo patógeno (Aughey y Frye, 2001; Engelhardt y Breves, 2004).

2.2.4.2 Absorción y síntesis de nutrientes en el intestino del cobayo

Los hidratos de carbono más importantes que llegan al intestino delgado para su digestión son almidón, sacarosa y lactosa; los cuales se descomponen en monosacáridos gracias a enzimas de la saliva, jugo pancreático y de la membrana de borde en cepillo, para luego ser absorbidos por medio de un cotransportador de Na⁺ (a excepción de la fructosa que se absorbe por difusión facilitada) y luego pasan por el otro extremo celular por difusión facilitada. La digestión y absorción de carbohidratos se ajusta a su aporte en la dieta (Engelhardt y Breves, 2004).

En la digestión proteica participan endopeptidasas del estómago y páncreas, exopeptidasas del páncreas y de la BBM, así como otras peptidasas unidas a la membrana de borde en cepillo, produciendo aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos. Los aminoácidos se absorben mediante cotransporte de Na⁺ y se expulsan de la célula por difusión simple; mientras que la absorción de di y tripéptidos se realiza por medio del cotransporte de H⁺ (Engelhardt y Breves, 2004).

Los lípidos alimentarios más importantes son los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. La digestión de los triglicéridos se realiza en el estómago y en el intestino delgado mediante la lipasa gástrica y lingual estable en el medio ácido, y la lipasa pancreática, formándose ácidos grasos y monoglicéridos. Estos se agrupan formando micelas, las cuales al llegar al yeyuno se esterifican en triglicéridos y junto a una capa de lipoproteína forman quilomicrones que pasarán por exocitosis al espacio intersticial y luego a los capilares linfáticos (Engelhardt y Breves, 2004).

Los ácidos nucleicos se descomponen mediante las nucleasas del páncreas y las enzimas unidas a la membrana de borde en cepillo, para dar nucleótidos, bases purínicas y pirimidínicas, pentosas y fosfatos; los cuales se absorben por medio de sistemas separados de contranporte con Na⁺ de la membrana de borde en cepillo (Engelhardt y Breves, 2004).

2.2.5 Función regenerativa de las células epiteliales

La proliferación de las células se encuentra principalmente en las criptas de Lieberkühn, acompañado de un aumento importante en la síntesis proteica (Gásquez y Blanco, 2004; Holmes, 1971). La duración del ciclo de renovación o extrusión celular varía según el tipo celular y la especie; así, la reposición de los enterocitos y las células caliciformes se da en un período de 4 – 7 días, mientras que la regeneración de las células de Paneth es más lenta, oscilando entre 2 y 4 semanas (Leeson *et al.*, 1990). La vida media de las células epiteliales es de aproximadamente 2 – 3 días (Jeurissen *et al.*, 2002). Las células blásticas se encuentran en un estado de división permanente, y es el origen de los diferentes tipos celulares encontrados en el epitelio intestinal (Gásquez y Blanco, 2004). En la diferenciación celular, se ha demostrado que las nuevas células originadas por mitosis pasan de la cripta a la punta de la vellosidad, pasando por un tipo celular intermedio antes de llegar a su configuración final y luego se desprende; de esta manera hay una renovación constante del epitelio intestinal (Jeurissen *et al.*, 2002; Leeson *et al.*, 1990). El desprendimiento de células en el vértice de la vellosidad se efectúa en la zona de extrusión, señalado por un plegamiento del epitelio que contiene células en degeneración o apoptóticas comprimidas (Leeson *et al.*, 1990). Existe una migración ascendente se aplica a las células cilíndricas, caliciformes y enteroendocrinas, las cuales maduran durante el trayecto; sin embargo, las células de Paneth realizan este ejercicio de manera inversa a partir de un lugar llamado zona de células madre, ubicado sobre la verdadera base de la cripta (Gásquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*, 1990).

2.2.6 Función sobre la respuesta inmunológica

En el epitelio intestinal se pueden observar diversas células migratorias, sobre todo linfocitos, y con menor frecuencia otros leucocitos (Gásquez y Blanco, 2004; Junqueira y Carneiro, 2006; Leeson *et al.*, 1990). En el *cavia porcellus* se pueden observar varios tipos de células del sistema inmunológico en todos los niveles del tubo digestivo, como leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos, dendrocitos y mastocitos; encontrándose a menudo en estrecha colaboración con el sistema nervioso entérico (Stead *et al.*, 1989; Liu *et al.*, 2003).

Estudios histoanatómicos e inmunofisiológicos sugieren que las células del sistema inmune intestinal tienen una posición estratégica para establecer una primera línea de defensa contra la invasión en una interfaz vulnerable entre el cuerpo y el ambiente exterior (Liu *et al.*, 2003).

Además de los linfocitos dispersos, en la lámina propia existen las placas de Peyer, las cuales son grandes y pueden ocupar todo el espesor de la mucosa y sobresalir en la superficie, revestidas por un epitelio cilíndrico simple, sin que haya vellosidades o criptas de Lieberkühn (Gásquez y Blanco, 2004; Leeson *et al.*, 1990). En muchas regiones, sobre todo en el íleon, los folículos pueden ser tan abundantes y estar tan juntos que forman grandes masas de tejido linfático observables a simple vista en el borde antimesentérico.

2.2.7 Cecotrofia en el proceso fermentativo de los cuyes

El cuy ha desarrollado un mecanismo de separación colónica, que consiste en movimientos antiperistálticos de los surcos del colon proximal que retornan a los microorganismos desde el colon proximal hacia el ciego, manteniendo así, una población microbiana cecal constante y eficiente para obtener como resultado, una retención selectiva de microorganismos (Sakaguchi, 2003; Vallejos, 2014).

La estrategia más efectiva de utilizar el nitrógeno de la dieta en animales herbívoros es la cecotrofia (Sakaguchi, 2003). La cecotrofia es el mecanismo en donde el “pellet” rico en nitrógeno pasa por una segunda digestión en estómago e intestino delgado, con liberación y absorción de un importante conjunto de aminoácidos. Para concluir el proceso, el material no digerido pasa al intestino grueso, sin entrar al ciego para ser excretado como material fecal (Hirakawa, 2001).

2.3 Salud intestinal

Se define como salud intestinal a los múltiples aspectos positivos del tracto gastrointestinal como: la absorción y digestión eficaz de los alimentos, una microbiota intestinal normal ausencia de enfermedad gastrointestinal y estable, un estado inmunitario efectivo, es decir un estado de

bienestar que permita la expresión del potencial genético del animal (Ramírez, 2016; Francesch, 2007; Landeu, 2009).

Una buena capacidad del intestino para digerir y absorber los nutrientes puestos a disposición del animal es la base para alcanzar buenos resultados técnicos y reducir los problemas de campo (Barragán, 2012). Además de la capacidad absorptiva de la mucosa intestinal, se ha demostrado su funcionamiento como órgano con capacidad de producción hormonal, inmune, y finalmente con funciones de barrera contra la invasión de millones de gérmenes que viven en el intestino (Blesa, 2001).

2.3.1 Condiciones para tener una buena salud intestinal en cuyes

El ecosistema intestinal esta interrelacionado con la alimentación, y el sustrato que se usará como fuente de nutrientes tanto por parte de las bacterias como por parte de las células del animal. Por tanto, se puede modificar la dieta para mejorar la salud intestinal y global de los animales (Miranda-Hevia *et al.*, 2016). Por lo tanto se pueden usar distintos métodos y combinaciones para manipular la microbiota del tracto gastrointestinal de los animales y evitar así la proliferación de patógenos y la aparición de infecciones (Smith *et al.*, 1999). Un adecuado equilibrio entre la mucosa intestinal; influye en el epitelio intestinal y el sistema inmunitario local, la microbiota, así como con el medio, el cual se incluye como parte más relevante del alimento (Miranda-Hevia *et al.*, 2016).

2.3.2 Aditivos bioactivos que favorecen la salud intestinal de los cuyes

Entre estos aditivos encontramos a los promotores de crecimiento antimicrobianos (APC), coccidiostatos, prebióticos y probióticos, fibras dietéticas, partículas de tamaño grosero y materias primas muy digestibles con contenido bajo o nulo en factores antinutricionales (Smith *et al.*, 1999).

Actualmente, hay un aumento sustancial de las líneas de investigación dirigidas a evaluar productos alternativos para mantener la flora intestinal beneficiosa y la salud digestiva, donde se incluyen diversas clases de productos como enzimas, probióticos, prebióticos, fitogénicos y ácidos orgánicos (Ravindran, 2010).

2.3.2.1 Antibióticos promotores de crecimiento (APC)

El término “Antibiótico Promotor del Crecimiento” (APC) es usado para describir cualquier agente con actividad antimicrobiana, administrado a dosis subterapéuticas, en el orden de parte por millón (ppm), que es consumido durante un largo periodo de tiempo e vida (Soraci *et al.*, 2010). Los antibióticos como aditivos en dietas a dosis bajas se emplean desde hace muchos años para aumentar la productividad animal, fundamentalmente al promover el crecimiento, aunque existen otros efectos, como son aumentar la eficiencia alimenticia y reducir la morbilidad y la mortalidad debidas a infecciones clínicas y subclínicas (Colín *et al.*, 1994).

Dentro de los productos antimicrobianos más empleados en la industria animal están los que actúan sobre las bacterias gram positivas existentes en el tubo digestivo como: bacitracina, clortetraciclina, oleandomicina, penicilina, estreptomicina, virginiamicina, avoparcina, flavomicina, avilamicina, entre otros. (Devie *et al.* 2006) mencionan a la tilosina, espiramicina, flavofosfolipol, monensina, salinomicina, eritromicina como APC.

Algunos procesos metabólicos modificados por los APC son la excreción de nitrógeno, la eficiencia de las reacciones de fosforilación en las células y la síntesis proteica (Carro y Ranilla, 2002). También inhiben fuertemente el catabolismo de la urea y de los ácidos aminados por parte de las bacterias generando un ahorro energético importante para el organismo (Thomke y Elwinger, 1998).

Los APC también producen modificaciones en el tracto digestivo, que suelen ir acompañadas de cambios en la composición de la flora digestiva (disminución de agentes patógenos), reducciones en el ritmo de tránsito de la digestión, aumentos en la absorción de algunos nutrientes (vitaminas) (Carro y Ranilla, 2002). Finalmente, los mecanismos de los antibióticos promotores de crecimiento (APC) se traducen en un aumento de la eficiencia en el aprovechamiento de los alimentos, mejoras en los parámetros productivos del animal y en la reducción presente en los afluentes de las granjas (Devie *et al.*, 2006). El uso continuo de antibióticos que se absorben en la alimentación animal y que se emplean en los seres humanos o en animales pueden producir resistencia en los microorganismos, y fallar en la terapéutica (Colín *et al.*, 1994).

En especies como aves (pollos y pavos), cerdos, conejos, entre otros, se emplea la bacitracina de Zn como promotor de crecimiento y terapéutico para infecciones entéricas y superficiales (Velandia, 2008). Las alternativa para el reemplazo de los antibióticos como promotores de crecimiento en la producción animal, podemos enfocarlas bajo dos puntos de vista: en primer lugar se basa en mejorar las estrategias de manejo en el sistema de producción, de tal manera que se eviten las enfermedades y se logre mantener los parámetros productivos; estas estrategias deben ir dirigidas a reducir la incidencia de enfermedades en animales, consiguiendo

que no descendan los niveles productivos. El segundo punto es enfocarse en cambiar la utilización por otras sustituyentes, que poseen efectos similares a los antibióticos promotores de crecimiento, sobre los niveles productivos de los animales que pertenezcan a la categoría de aditivos. Entre ellas podemos citar: probióticos, prebióticos, enzimas, extractos naturales y ácidos orgánicos (Shiva, 2007).

2.3.2.1.1 Zinc Bacitracina

Este antibiótico se obtiene a partir de *Bacillus licheniformis* o *subtilis*. Está conformado por un grupo de polipéptidos cíclicos, de alto peso molecular (González, 2009). La Bacitracina de Zinc es el antibiótico más comúnmente utilizado en patologías digestivas, por ser activa frente a bacterias Gram positivas y por ser escasamente absorbibles en el tracto digestivo. La bacitracina actúa por la unión y secuestro del mensajero pirofosfato de undercaprenol (UPP) de la membrana citoplasmática bacterial. Durante la síntesis y transporte de las unidades de monómeros de los peptidoglicanos, el undercaprenol monofosfato (UP) es fosforilado a UPP. El UPP puede regresar a UP por unión a la membrana con la pirofosfatasa para permitir el transporte de subunidades alejadas, de esta manera, impide la formación de la pared celular y hace a la bacteria osmóticamente sensible, llevándola a la lisis. Su acción exige de cationes bivalentes como el Zinc. (Velandia, 2008; González, 2009; Vallejos, 2014).

2.3.2.2. Probióticos

Un probiótico es un suplemento alimenticio microbiano vivo que beneficia al hospedador mejorando su balance microbiano intestinal (Tellez *et al.*, 2006). Puede ser un cultivo de una sola cepa bacteriana o una mezcla de diferentes cepas, que pueden ser ofrecidas como alimento a un animal para mejorar algunos aspectos de su salud. Los probióticos también son referidos como microbianos alimenticios directos (González, 2009).

Atributos para considerar a una bacteria como probiótico: tener resistencia al ácido y a las sales biliares; poseer adherencia a las células epiteliales intestinales; contar con actividad bactericida frente a patógenos al modificar el balance bacteriano del colon; mostrar baja permeabilidad intestinal; ser capaces de interactuar y causar tolerancia en el sistema inmune intestinal y participar en el metabolismo local (Marín, Saavedra, Zúñiga & Salguero, 2016)

Los probióticos actúan sobre las células epiteliales intestinales favoreciendo la expresión del mRNA para dos mucinas, la MUC2 y MUC3, que constituyen glicoproteínas con una acción protectora ante las infecciones intestinales. Adicionalmente, se ha demostrado que el uso de cepas adhesivas de lactobacilos promueven el desarrollo de una barrera de mucosa más efectiva y protegen el organismo de la infección por virus, aunque no se conoce si se lleva a cabo mediante

un antagonismo directo o si el probiótico ejerce un efecto de estimulación sobre el sistema inmune. (Marín, Saavedra, Zúñiga & Salguero, 2016)

La mayoría de las bacterias que se utilizan como probióticos en los animales de granja son productoras de ácido láctico y pertenecen a las especies *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, aunque también se utilizan levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) y hongos (*Aspergillus oryzae*) (Cortés *et al.*, 2000).

Por otro lado, los probióticos producen numerosas sustancias antimicrobianas específicas, como las bacteriocinas, ácidos grasos volátiles de cadena corta, peróxido de hidrógeno y ácido láctico (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*), por lo que se reduce el pH luminal, considerándose el principal mecanismo por el cual las bacterias lácticas inhiben el crecimiento de diferentes bacterias patógenas como *E. coli*, *Streptococcus* y *Salmonella spp.* (Amores *et al.*, 2004). Los probióticos son aditivos totalmente seguros para los animales, el consumidor y el medio ambiente, pero presentan dos inconvenientes principales: la falta de consistencia de su actividad y que su precio es entre un 20 y un 30 % superior al de los APC. Las investigaciones en este campo se centran en identificar claramente los mecanismos de acción de los probióticos para producir nuevos cultivos que presenten un mayor efecto e identificar las condiciones óptimas para su empleo (Carro y Ranilla, 2002).

2.3.2.3 Prebióticos

Se define como prebiótico a la sustancia o producto que no son absorbidos ni hidrolizados durante su tránsito por el aparato digestivo y sirven de sustrato a las bacterias beneficiosas, estimulando su crecimiento y/o su actividad metabólica, las cuales tienen la característica de alterar la microbiota intestinal de manera favorable para el hospedador e inducen efectos beneficiosos no sólo en el medio intestinal, sino también sistémicos. (Gibson y Roberfroid, 1995). Un prebiótico, debe cumplir tres requisitos: resistir la acidez gástrica, la hidrólisis por las enzimas digestivas de los mamíferos y la absorción gastrointestinal; ser fermentado selectivamente por un número limitado de microorganismos potencialmente beneficiosos, localizados principalmente en el colon, estimulando su crecimiento y/o actividad metabólica; y alterar la microbiota del colon hacia una composición más saludable, incrementando la población de especies sacarolíticas y reduciendo la población de especies patógenas (Jaramillo, 2011).

Los prebióticos también son considerados oligosacáridos parcialmente digestibles y son utilizados, selectivamente, por microorganismos del tracto gastrointestinal, modifican la composición de la microflora, aumentan principalmente el número de lactobacilos y

bifidobacterias, las cuales contribuyen a la disminución de la población de bacterias patógenas, mejorando los procesos de digestión y absorción de nutrientes. (Castillo & Lombardi, 2010).

Se distinguen según sus monómeros, el tipo de unión entre ellos, la estructura de la cadena, y por sus uniones a otras estructuras no hidrocarbonadas. La mayoría presentan un enlace glicosídico β entre sus unidades de azúcares, que no es degradado por las enzimas digestivas, pero sí por la microbiota intestinal. Los más estudiados, son los fructooligosacáridos (FOS) y los manano-oligosacáridos (MOS) (Santomá *et al.*, 2006).

Se piensa que algunos oligosacáridos aumentan el desarrollo de organismo benéficos en el intestino y que otros funcionan como organismos que compiten por los sitios de adherencia para las bacterias patógenas (Gonzáles, 2009).

Cuadro 2. Prebióticos oligosacáridos en estudio o en uso (Patterson, 2005).

Arabinoxilan	Isomaltosa (IM)
Agarooligosacáridos(AOS)	Lactosucrosa
Ciclodextrina	Lactosa
Fructooligosacáridos (FOS)	Lactulosa
B Galactooligosacáridos	Manano-oligosacáridos (MOS)
Rafinosa	Oligofructosa
Glucosil sacarosa	Caramelo de Oligosacárido térmico de sacarosa (STOC)
Isomaltulosa IMT	Xilooligosacáridos (XOS)
Inulina	

2.3.2.4 Simbióticos

Es la combinación de prebióticos con probióticos definido como simbiótico el cual constituye un nuevo concepto en la utilización de aditivos en dietas para animales de producción, esto beneficia al huésped mediante el aumento de la sobrevivencia e implantación de los microorganismos vivos de los suplementos dietéticos en el sistema gastrointestinal. Esta combinación está poco estudiada según el autor, esta combinación podría aumentar la supervivencia de las bacterias en su fase de tránsito intestinal y, por tanto, aumentaría su potencialidad para desarrollar su función en el colon. Se ha descrito un efecto sinérgico entre

ambos, es decir, los prebióticos pueden estimular el crecimiento de cepas específicas y contribuir a la instalación de una microflora bacteriana específica con efectos beneficiosos para la salud (Castillo & Lombardi, 2010).

Esto se justifica bajo observaciones de un aumento en la supervivencia de las bacterias probióticas durante el tránsito por el tracto digestivo superior, gracias a la presencia de sustancias favorables como los prebióticos (Peña, 2007).

Entonces la principal razón para usar un simbiótico es que un verdadero probiótico, sin su alimento prebiótico, no sobrevive bien en el sistema digestivo. Sin esa fuente de alimento necesaria para el probiótico, este tendrá una mayor intolerancia al oxígeno, al pH bajo y a la temperatura. Los estudios han demostrado que al aprovechar los beneficios de estos prebióticos y probióticos en sinergia, el número de buenas bacterias en los sistemas digestivos aumentó al mismo tiempo que los pliegues intestinales para el mejoramiento de nuestra salud (Manigandan *et al.*, 2012).

Cuadro 3. Tipos de simbióticos en producción animal (cerdos, conejos, pollos de engorde).

Simbiótico	Referencia
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptococcus faecium</i> y MOS	Fathy y Khalid, 2009
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> y <i>Saccharomyces boulardii</i> y FOS	Ewuola <i>et al.</i> , 2011
<i>Enterococcus faecium</i> y MOS	Caramori <i>et al.</i> , 2008
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> y MOS	Abdel-Raheem <i>et al.</i> , 2012
<i>Bacillus subtilis</i> y MOS	Barros <i>et al.</i> , 2008
<i>Enterococcus faecium</i> y FOS	Dibaji <i>et al.</i> , 2012
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e Inulina	Possamai, 2010
<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium termophilum</i> , <i>Enterococcus faecium</i> y MOS	Ashayerizadeh <i>et al.</i> , 2009
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> y MOS	Padihari <i>et al.</i> , 2014
<i>Bacillus subtilis</i> y FOS	Li <i>et al.</i> , 2008.
<i>Enterococcus faecium</i> y FOS	Dibaji <i>et al.</i> , 2014

(Recopilación personal)

2.3.3 Mecanismo de acción de probióticos, prebióticos y simbióticos

El mecanismo de acción de los probióticos puede recaer en una o algunas de las siguientes áreas. Según Fuller (1989):

a) Competencia por la adhesión en los receptores del epitelio intestinal y competencia por nutrientes

Se refiere a la capacidad y mecanismo que poseen las bacterias probióticas de competir con bacterias patógenas por un lugar en la pared intestinal y por los nutrientes del mismo. La flora bacteriana normal del tracto intestinal actúa como una barrera defensiva al impedir que el espacio del epitelio celular quede disponible para los patógenos, también actúa creando un ambiente desfavorable para los mismos (Fuller, 1989). Dicho de otra forma, si los habitantes del tracto intestinal están seguros en su nicho, el potencial patógeno no podrá competir exitosamente para fijarse en el epitelio, de lo contrario cualquier cosa que afecte el equilibrio de la flora intestinal normal podrá dar acceso a los patógenos que se multiplicarán más fácilmente para fijarse en el epitelio (Fox, 1994).

b) Producción de sustancias antibacterianas.

Este mecanismo consiste en que una vez establecidas las bacterias probióticas, son capaces de producir diferentes sustancias como ácido láctico, el cual acidifica el medio intestinal, creando un ambiente hostil para el desarrollo de bacterias patógenas, quienes ven reducidas significativamente su velocidad de multiplicación y comienzan a morir al no encontrar un ambiente adecuado y sustrato para su desarrollo (Fuller, 1989). También, es importante considerar que en los medios intestinales ácidos se estimula y se ve favorecida la absorción de nutrientes. Para comprender este principio debemos recordar que las bacterias enteropatógenas se multiplican y viven en pH 5.5 a 7.5, siendo su medio óptimo lugares donde existan pocas bacterias productoras de ácido láctico (León, 1991).

c) Estimulación de la inmunidad.

Las investigaciones afirman que los probióticos son el mecanismo de acción inmuno estimulante de la flora intestinal microbiana de un animal que tiene un efecto significativo sobre el sistema inmunológico del organismo, el número de linfocitos intraperitoneales, las células plasmáticas y las placas de Peyer es muy baja en animales libres de patógenos que en animales en regímenes de producción (Fox, 1994). Existen dos vías para que los probióticos como los lactobacilos estimulen el sistema inmune: La primera; es la migración y multiplicación de los microorganismos probióticos a través de la pared intestinal estimulando las partes más lejanas, y la segunda, es por reconocimiento de organismos probióticos muertos como antígenos que puedan estimular directamente el sistema inmune (Lázaro, 2005).

El mecanismo de acción de las sustancias prebióticas, los mananoligosacaridos MOS y los fructooligosacáridos FOS más utilizados (Bazay, 2012).

2.3.3.1 Protección y soporte de la pared de la célula intestinal

Los MOS son hidratos de carbono extraídos de la pared celular de las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* o *Saccharomyce boulardii*. Corresponden a moléculas de 1,3- β -glucanos, 1,6- β -glucanos, mananoproteínas y quitina. La capa interna de la pared celular la componen moléculas de 1,3- β -glucanos moderadamente ramificados unidos por puentes de hidrógeno, que le proporcionan elasticidad a la red tridimensional que sirve de soporte a la capa externa constituida principalmente por manano proteínas, o capa protectora que se extienden hacia el medio externo de la célula (Klis *et al.*, 2006).

La pared celular de la levadura, actúa como una barrera de protección alrededor de la célula y como interfaz entre el contenido celular y el ambiente externo. Así, esta matriz compleja desarrolló características especiales, de forma que permite su comunicación con el ambiente externo. Los oligosacáridos complejos, tales como los mananos, desempeñan un papel fundamental en esas interacciones, descubiertas después de un buen análisis sobre el papel de los azúcares en la comunicación intracelular (Sharon y Lis, 1993). Tres de los principales mecanismo de acción de los MOS o derivados de paredes celulares de levaduras de *S. cerevisiae* descritos por (Hooge ,2004) incluyen, la capacidad de absorber bacterias enteropatógenas, mejorar la salud gastrointestinal y finalmente, la capacidad para modular el sistema inmunológico. Investigaciones recientes reconocieron que los MOS pueden influir en la utilización de los nutrientes en los intestinos, y fueron capaces de estimular las poblaciones microbianas específicas dando como resultado una mejor fermentación de la fibra, con una reducción de almidón y azúcar utilizada por las poblaciones bacterianas. Kocher *et al.* (2004).

2.3.3.2 Exclusión de bacterias patógenas a través de la adhesión

Por otra lado la exclusión de los patógenos digestivos se da, principalmente por la bacterias fimbria-1 específicas como Salmonella o *E. coli* ., estas bacterias llevan a cabo el proceso de colonización gracias al empleo de un grupo de proteínas y glicoproteínas bacterianas de superficie llamadas “lectinas” que se caracterizan por tener la capacidad de enlazarse de forma específica y reversible a carbohidratos de forma libre (Hernández *et al.*, 1999). De tal forma, las bacterias que presentan fimbrias tipo 1 utilizan lectinas con afinidad por la manosa con el fin de unirse a ciertos carbohidratos de superficie localizados en las células epiteliales de la mucosa digestiva, para fijarse y colonizar la mucosa digestiva (Sharon y Lis, 1993).

2.3.3.3 El mecanismo de acción de los simbióticos

El simbiótico es una mezcla de probióticos y prebióticos que afectan de manera beneficiosa al hospedador, ya que el prebiótico en la mistura simbiótica mejora la supervivencia del microorganismo probiótico en el tracto digestivo, y estimula la actividad de bacterias endógenas del hospedero mejorando así la salud y el bienestar del mismo (Hamasalim. 2016). Por tanto los prebióticos son complementarios y sinérgicos de los probióticos en un suplemento simbiótico, presentando así un efecto multiplicador de sus acciones aisladas. Esta combinación permite la supervivencia de las bacterias probióticas en los alimentos y en condiciones del medio gástrico.

2.4. Estudios sobre el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en parámetros morfométricos intestinales

Santos *et al.* (2016) investigaron el efecto de los probióticos y simbióticos sobre la producción y la morfología intestinal de pollos de engorde desafiados por *salmonella enteritidis*. Teniendo como resultado la presencia de un mayor desarrollo cualitativo en la altura de las vellosidades intestinales del duodeno.

Rafael Bueno, en el año 2009 en su trabajo de investigación del efecto de utilización de probióticos sobre el desempeño y morfología intestinal de codornices japonesas, concluyó que la implementación de dichos elementos favorecía directamente el desarrollo de la morfometría intestinal en las codornices de menos de 20 días de edad.

(Blanch, 2015c). Investigo el efecto de un tratamiento dietético que contenía un producto simbiótico (una combinación de *E. faecium* y un prebiótico derivado de achicoria y algas del mar) en pollos de engorde. La inclusión de este producto en la dieta derivó en mejoras significativas en el peso vivo, la ganancia media diaria, el rendimiento de la canal y el índice de conversión alimenticia.

2.5. Estudios sobre el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en parámetros leucométricos intestinales.

Según Chiquieri, J, 2007, la bioquímica sanguínea y la altura de las vellosidades intestinales de cerdos alimentados con aditivos de probióticos prebióticos y antibióticos, dieron como resultado un crecimiento de estas vellosidades intestinales, y un efecto favorable sobre los componentes sanguíneos.

Asimismo, según la postura asumida por Asdrubal, V, 2016, en su investigación sobre aditivos antibióticos, prebióticos y probióticos en raciones para lechones destetados prematuramente, se obtuvo un aumento en el número de leucocitos en el muestreo realizado a los 32 días de edad con

el uso de prebióticos y probióticos, frente a la dieta que contenía APC, además de observar que la implementación de estas dietas no promovieron alteraciones en el nivel de inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG.

2.6 Salmonelosis en cuyes

2.6.1 Etiología

La salmonelosis es ocasionada por diversos serotipos del género *salmonella*, perteneciente a la familia enterobacteriacea. Las salmonelas se clasifican en más de 2500 serotipos pero se ha aislado el serotipo *S.typhimurium* que superan el 95%, en relación a otros serotipos. Esta enfermedad tiene como vía principal la infección oral, pero podría asumirse otras vías que estarías coadyuvando al mantenimiento de la infección. (Chauca, 1997).

2.6.2 Clasificación y Nomenclatura

Actualmente este género se divide en sólo dos especies *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*, tomando en cuenta sus características bioquímicas generales, *Salmonella enterica* se divide a su vez en seis subespecies: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtebae* e *indica*. (Figueroa y Verdugo, 2005). Según el modelo basado en antígenos somáticos (O), Flagelares (H) y ocasionalmente capsulares (Vi). La fórmula antigénica de una cepa se determina mediante el uso de reacciones antígeno anticuerpo y a partir de dicha fórmula se la clasifica en serovar o serotipo (Figueroa y Verdugo, 2005) quedando simplificada como *salmonella enteritidis*.

2.6.3 Descripción del agente causal

Las salmonelas son bacilos gram negativos, no esporulados, con cápsula sólo en el caso de *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi C* y *Salmonella Dublín*, son móviles debido a la 8 presencia de flagelos peritricos a excepción de *Salmonella Gallinarum* y *Salmonella Pullorum* (Parra et al., 2002). El tamaño de las salmonelas oscila entre 0.3 a 1 µm x 1.0 a 6.0 µm (Figueroa y Verdugo, 2005).

2.6.3.1 Características Bioquímicas

Las salmonelas son bacterias anaerobias facultativas, crecen rápidamente en medios simples, poseen un metabolismo oxidativo y fermentativo, producen ácido y a menudo gas durante la fermentación de la glucosa u otro hidrato de carbono, además casi nunca fermentan lactosa o sacarosa. (Layme, 2010)

Reducen los nitratos a nitritos, utilizan citrato como única fuente de carbono, producen ácido sulfhídrico (H₂S), son ureasa y fenilalanina desaminasa negativas. Las salmonelas son resistentes a ciertas sustancias químicas (por ejemplo, verde brillante, tetrationato de sodio, desoxicolato

sódico) que inhiben otras bacterias entéricas; por tanto, es útil incluir estos compuestos en los medios de cultivo para aislar *Salmonella* (Layme, 2010).

2.6.3.2 Estructuras Antigénicas

La estructura antigénica de *Salmonella* es similar a la de otras enterobacterias, con dos clases de antígenos principales presentes; antígenos O (somáticos) y antígenos H (flagelares). Los 9 antígenos flagelares (H) son termolábiles y están constituidos por una proteína, la flagelina, algunos serovares sólo producen un único tipo de antígeno H, siendo en consecuencia, monofásicos. Sin embargo, otros serotipos pueden producir alternativamente dos tipos de antígenos H, por lo que se denominan bifásicos (Parra et al., 2002). Los antígenos capsulares (K) sólo los posee *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi y *Salmonella* Dublin. La presencia de este antígeno hace imposible la aglutinación de sueros anti O. La expresión de este factor depende de al menos dos genes (Vi A + Vi B); deben existir ambos en la bacteria para que dicha expresión tenga lugar (Parra et al., 2002).

2.6.3.3. Serotipo

Los serotipos más importantes en cobayos son *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, han sido reportados por causar daño sistémico en roedores; sin embargo en Perú no se ha reportado el serotipo *Enteritidis* (Morales, 2012).

2.6.3.4 Dosis infectiva

Es importante la inspección cuantitativa de la relación entre la exposición a un cierto número de patógenos y la probabilidad de un efecto como infección o enfermedad (Anon 1999).

Animales expuestos a (10^6 - 10^9) UFC desarrollan enfermedad sintomática, luego de 2 días, tienen debilidad, adelgazamiento, descarga nasal. En ratones infectados con dosis menores a (10^4) UFC no se detectaron bacterias en las heces, sin embargo, si se hallaron en el bazo 6 días post inoculación, por lo que consideran este último órgano el indicado para el aislamiento de *salmonella*. (Jubb *et al.*, 1991).

2.6.4 Patogenia

El primer requisito para que se produzca la infección del hospedero por parte de la bacteria es que se encuentre la bacteria y sobreviva dentro de las células eucarióticas, esta técnica de invasión presumiblemente asegura un nicho celular protegido para que el microbio se replique o persista (Figuerola y Verdugo, 2005). La *Salmonella* es hábil en explotar las funciones celulares preexistentes del hospedero y usar estas funciones para su propio beneficio, característica de patogenecidad esencial de la bacteria. Y engaña a la célula hospedera lo cual conduce a la

respuesta de la bacteria y de la célula hospedera. Las células del hospedero son invadidas por un mecanismo conocido como “disparo” (trigger). La bacteria envía señales a las células epiteliales que inducen reacomodo del citoesqueleto dando lugar a la formación de “ondulamiento” (ruffling) en su superficie, como respuesta al contacto (Figueroa y Verdugo, 2005). La *Salmonella* responde a la presencia de la célula hospedera con la activación de un sistema especializado de secreción de proteínas llamado tipo III (SSTIII) o dependiente de contacto. Este sistema permite secretar e inyectar directamente proteínas de patogenicidad en el citosol de la célula hospedera eucariótica, las proteínas inyectadas frecuentemente reensamblan factores eucarióticos con funcionamiento de señales de transducción y son capaces de interferir con vías de señalización de la célula hospedera. La respuesta a la bacteria es dependiente del tipo de célula infectada. En células no fagocíticas *Salmonella* induce cambios en la membrana plasmática de la célula hospedera, y profundos rearrreglos del citoesqueleto que se parecen estructuralmente al ruffling de membrana inducido por varios agonistas, como hormonas, factores de crecimiento, activación de oncogenes celulares, etc. El ruffling de membrana es acompañado por micropinocitosis que en últimas conduce a la internalización bacteriana. En macrófagos la *Salmonella* induce efectos citotóxicos caracterizados inicialmente por una rápida inhibición de ruffling de membrana y micropinocitosis, seguido por la muerte celular apoptótica. Se reconocen varias proteínas efectoras involucradas en los rearrreglos del citoesqueleto: SipA, SopE, SopE2 y SopB. La proteína SipA se une a la actina e inhibe la despolimerización de F-actina y activa T-plasmina. SopE se comporta como GEF (guanine exchange factor) en las proteínas RhoGTPasas: CDC42 y Rac induciendo ruffling de la membrana, que permite la internación de *Salmonella*.

Cabe mencionar que la producción de diarrea por parte de *Salmonella* es un fenómeno complejo que involucran diversos factores de virulencia; demostrándose, además de la inflamación, la participación de una enterotoxina similar a las enterotoxinas de *Vibrio cholerae* y toxina termolabil de *E. coli* (Figueroa y Verdugo, 2005). *Salmonella enterica* por el contrario, posee la capacidad de sobrevivir en el interior de los macrófagos, gracias a la actuación de un segundo SSTIII, codificado por la patogenicidad SPI2, y otros factores de virulencia. Sin embargo, los macrófagos que han reconocido y fagocitado a las bacterias también liberan IL12, responsable del inicio de la respuesta inmune específica.

2.6.4.1. Factores de virulencia

Podemos distinguir dos grupos de factores de virulencia. Por un lado estructuras superficiales de la bacteria que son, además, dianas del sistema inmune del hospedador. Se incluyen aquí el LPS, con actividad tóxica, debido fundamentalmente al lípido A; los flagelos, que dirigen la bacteria hacia el epitelio intestinal; la cápsula, relacionada con la invasibilidad del serotipo Typhi; y las fimbrias (Hensel, 2004). La Salmonella presenta genes de virulencia, localizados en el cromosoma o en plásmidos, que codifican factores solubles que modifican la fisiología celular del hospedero o que protegen a la bacteria de sistemas antimicrobianos del mismo. Estos genes pueden estar 19 sueltos, formando pequeñas agrupaciones (islotos) y/o en agrupaciones mayores, llamadas islas de patogenicidad (SPI) (Hensel, 2004). Las islas de patogenicidad de Salmonella se definen como largas agrupaciones de genes dentro del cromosoma bacteriano, que codifican para determinantes responsables de establecer las interacciones específicas con el hospedador y que son necesarias para la expresión de virulencia bacteriana en un modelo animal. Al igual que otras islas las SPI generalmente presentan un contenido de GC menor que el resto del cromosoma bacteriano y están, frecuentemente, insertadas dentro de genes que codifican ARNt. (Hensel, 2004).

2.6.5 Manifestaciones Clínicas

La salmonelosis en cobayos se manifiesta de dos formas, la forma aguda y la forma crónica. La forma aguda se presenta como un cuadro septicémico agudo sucediéndose las muertes en un lapso de 24 a 48 horas, en muchos de los casos los animales mueren sin mostrar síntoma alguno, sin embargo en algunas ocasiones se observa signos como decaimiento, postración, anorexia, adelgazamiento, pelos ásperos y erizados, opistótonos, y parálisis de los miembros posteriores, en ciertas ocasiones también se observa diarrea acompañada de mucus, y en cobayos gestantes se produce el aborto (Evans, 2005).

En un brote ocurrido en Huancayo, se describió signos como, marcada postración, erizamiento de pelos y diarrea profusa y maloliente. En los casos crónicos es notorio un adelgazamiento paulatino, pelaje deslucido y aumento del volumen abdominal debido a la ascitis (Ramírez, 1976). Estudios realizados en animales de laboratorio incluyendo al cobayo, indican que el curso clínico puede variar dependiendo del serotipo infectante, algunos serotipos pueden causar una epizootia explosiva y frecuentemente los sobrevivientes se convierten en portadores asintomáticos, la infección clínica con alta mortalidad es común en animales jóvenes mientras que los adultos se convierten frecuentemente en portadores. Otros síntomas observados son: disminución del número de crías por parto, bajo peso al nacer, conjuntivitis y cianosis (Gardenia et al., 2014).

2.6.5.1 Signos de la enfermedad

Los signos clínicos en el cuy se manifiestan en forma aguda o crónica. La forma aguda produce altos índices de mortalidad en la población, en un curso de 24 a 48 horas. En los casos crónicos es notoria la caquexia, anorexia, pelaje hirsuto, diarrea, debilidad, parálisis de los miembros, neumonía, abortos, y abdomen hinchado (Morales et al., 2007). Haciendo una necropsia se observa el hígado agrandado con presencia de zonas necróticas y focos purulentos, el bazo se presenta con un tamaño mayor que el normal y también focos purulentos. El tracto intestinal se presenta congestionado y hemorrágico con ulceraciones y presencia de focos purulentos amanera de pequeñas perlas.

2.6.5.2 Lesiones

La afección de la mayoría de los órganos evidencia su carácter septicémico. Los linfonódulos mesentéricos se presentan aumentados de tamaño y congestionados. La congestión del tracto intestinal spolo se manifiesta en cuyes adultos y se asocia a la hipertrofia de las placas de peyer (Chauca ,1997). La profilaxis es difícil ya que los resultados se demoran en obtener mejoras en el lote y casi siempre con un porcentaje alto de pérdidas. La efectividad de los tratamientos se ve afectada por la falta de un diagnóstico correcto y la generación de resistencia de la bacteria a los antibióticos, por lo que la elección del agente terapéutico debe estar basada en pruebas de susceptibilidad .El uso excesivo e inapropiado de antibacterianos es el factor más importante en la aparición y diseminación de la resistencia (Mejía, 2003).

2.7. Serie eritrocitaria y leucocitaria total y específica en cuyes

2.7.1 Serie eritrocitaria y leucocitaria total:

Se define como Serie eritrocitaria y leucocitaria total y global a la identificación de eritrocitos y leucocitos en un parámetro esencial para una evaluación de las condiciones de salud del animal antes y durante una infección experimental. Un conteo fácil debe ser un procedimiento de rutina. La sangre fue diluida en una proporción con liquido dilutor de turk, que causa hemolisis de los hematíes y tiñe las células.

2.7.2 Serie eritrocitaria y leucocitaria específica:

Se define como el conteo específico individualizado de células eritrocitarias y leucocíticas.

2.8. Células sanguíneas periféricas del cuy

2.8.1. Eritrocitos

Los eritrocitos del Cobayo (*Cavia porcellus*), tienen una moderada anisocitosis, con un diámetro entre los 6.6 – 7.9 μm . Algunos microcitosis, cuando están presentes pueden tener un diámetro de 3.5 μm , los eritrocitos de los cobayos son células sanguíneas rojas largas, comparadas con otras especies comunes de laboratorio, los eritrocitos policromáticos pueden estar alrededor del 25% de los eritrocitos circulantes en neonatos, 4.5% en los jóvenes, y 1.5% en adultos. Los índices eritrocitarios en los cobayos (número de eritrocitos, hemoglobina y volumen de células empaquetadas), son relativamente más bajas comparados con valores observados en otras especies de roedores de laboratorio, durante los tres primeros meses de vida.

2.8.2 Trombocitos

Las plaquetas de los cobayos tienen una forma ovalada irregular (2 – 3 μm de longitud), y la periferia del citoplasma es pálida en comparación con la coloración intensa dentro de la célula. Los rangos numéricos observados de plaquetas circulantes reportadas en algunas referencias: 120 – 132 $\times 10^3 / \text{mm}^3$; 161 – 368 $\times 10^3 / \text{mm}^3$; 530 +/- 149 $\times 10^3 / \text{mm}^3$; 250 – 850 $\times 10^3 / \text{mm}^3$; 250 – 850 $\times 10^3 / \text{mm}^3$ y 260 – 740 $\times 10^3 / \text{mm}^3$ (Hillyer et al, 1996).

2.8.3 Leucocitos

Los neutrófilos de los cobayos tienen aproximadamente de 10 – 12 μm de diámetro, son picnóticos, tienen un núcleo segmentado (con un número de 5 o más segmentos), los gránulos eosinófilos dentro del citoplasma, pareciendo en algunos casos seudoesinofilia un “Drumstick” lóbulo de cromatina sexual puede estar presente en el núcleo de los neutrófilos de los cobayos hembras. Los eosinófilos son más largos que los neutrófilos (alrededor de 10 – 15 μm en diámetro). Los basófilos son raramente encontrados, son del mismo tamaño que los neutrófilos o ser más largos, el núcleo tiene una coloración púrpura, y en el citoplasma se encuentran gránulos violetas de diferentes tamaños. Los linfocitos son los leucocitos predominantes, y los linfocitos pequeños están presentes en mayor cantidad, tienen forma alargada, no son más largos que los eritrocitos. Los linfocitos pequeños de los cobayos son redondos, de núcleo picnótico, rodeado por una banda en el 50 citoplasma. Los linfocitos pueden ser dos veces más largos con menos picnosis, con un núcleo más ovalado y brillante y una zona extensa del citoplasma que en algunos casos puede contener pequeños y largos gránulos azurofilicos, los monocitos de los cobayos son usualmente más largos que los linfocitos, tienen un núcleo ovalado con una pequeña cantidad de cromatina y tiene un citoplasma azulgrisáceo. Ocasionalmente las células Foa-Kurloff (KC cells), las cuales son específicas de los cobayos, pueden ser observadas en la circulación en una proporción mayor del 3 – 4% del conteo diferencial de los leucocitos. No hay una diferencia

significativa en el número de KC en machos y hembras después de los 2 a 3 meses de edad. Las células KC, son leucocitos especializados y contienen un cuerpo de inclusión intracitoplasmático formado por un mucopolisacárido, este tipo de células pueden ser encontradas en sangre periférica y en la glándula del timo, se encuentran en mayor proporción en pulmón, bazo y placenta bajo estimulación estrogénica y preñez. El origen exacto y función de estas células es desconocida, sin embargo se especula que pueden tener una función de células asesinas en la circulación general o como protector de antígenos fetales en la placenta (Marshall et al, 1971)

2.8.4 Valores hematológicos en cuy

Si bien la asunción de los rangos de referencia suponen un patrón de comportamiento constante, hay que resaltar que lo único constante en la vida es el cambio. Es decir la concentración de los componentes de la sangre sufre oscilaciones en forma permanente. Dichas fluctuaciones controladas de la homeostasis, son superadas en ocasiones por las fluctuaciones no controladas de la enfermedad. Los desacuerdos entre los valores hematológicos normales obtenidos por diversos autores llevaron a definir que los principales factores de variación del hemograma se centrarían en el tamaño y origen de la muestra, el sexo, la raza, la salud, la actividad muscular, la temperatura ambiental, la altitud, el estado nutritivo y de hidratación de los animales en estudio, así como el método de recolección de sangre y las técnicas laborales empleadas (Chauca, 1997), El ISIS (International Species Information System, 1999), nos da un reporte de valores hematológicos para cobayos sanos provenientes de exámenes médicos anuales sin especificar edad ni sexo, pertenecientes a diversos laboratorios y zoológicos del mundo, Así mismo, reporta que el número de eritrocitos aumenta en un millón desde el primer mes hasta el tercer mes de vida, la concentración de hemoglobina y hematocrito se incrementaron junto con el recuento de eritrocitos. Todos los valores leucocíticos, con la posible excepción de los basófilos, revelaron un aumento gradual con la edad. En el Cuadro 4, se reportan los valores hematológicos de cobayos de 63 – 90 días de edad, machos.

Cuadro 4. Constantes hematologías del cuy (Vidalón, 2014)

CONSTANTES	MEDIDAS	PROMEDIOS	
		MACHO	HEMBRA
Glóbulos rojos	Millones /mm ³	5.520	5.011
Glóbulos blancos	Miles/ mm ³	3.792	4.081
Hemoglobina	g por 100 ml	13.72	13.50
hematocrito	%	40.42	40.11
Volumen globular medio	u ³	78.13	83.42
Hemoglobina globular media	uug	24.86	27.15
Concentración media de % hemoglobina globular		3.474	34.71

Cuadro 5. Valores hematológicos normales del cobayo (Vidalón, 2014)

PARAMETROS	MEDIA	RANGO
Glóbulos rojos (106/ul)	6	4-7
Hemoglobina (g/d)	14	11-17
Hematocrito (%)	40	33-45
Leucocitos (103/ul)	10	7-14
Neutrófilos (células / mm ³)	4000	2000-6000
Linfocitos (células/mm ³)	5.500	3000-8000
Monocitos (células /mm ³)	1100	200-2000

Cuando hay un aumento del recuento de eritrocitos, la causa más común de este aparente incremento es la deshidratación, se debe pues, a una disminución en el volumen del plasma y no a un incremento en la cantidad de eritrocitos. En algunos casos la deshidratación suele enmascarar una anemia por lo que es importante tener en cuenta este factor en la interpretación de los hallazgos de laboratorio (Doxey, 1987). La disminución del recuento de eritrocitos, por lo general se le conoce como anemia que no es en si la enfermedad sino que es el resultado de alguna causa subyacente, y la determinación de que algún animal esté anémico no establece un diagnóstico.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tiempo y lugar

Los cuyes fueron criados en los meses de estación fría, agosto setiembre y octubre. La crianza duró 49 días y se realizó en la Unidad de Cuyes de la Estación Experimental del laboratorio de nutrición animal de la facultad de medicina veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Al finalizar el periodo del experimento, se realizó la toma de muestra en el mismo lugar.

Posteriormente, La lectura de láminas histológicas se realizó en el laboratorio de Histología, Embriología y patología veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.2 Material y diseño experimental

Se utilizaron 50 cuyes machos destetados de 2 semanas de edad mejorados genéticamente, de peso vivo promedio 300 g.

Los animales fueron distribuidos de forma aleatoria en 5 tratamientos con 10 repeticiones cada uno, cada repetición representa nuestra unidad experimental. Cada animal se crio en poza con espacio y alimento independiente.

Los tratamientos fueron:

- T1: cuyes alimentados con la dieta base y desafiados con *salmonella thyphimurium*.
- T2: cuyes alimentados con dieta base + PROBIOTICO y desafiados con *salmonella thyphimurium*.
- T3: cuyes alimentados con dieta base + PREBIOTICO y desafiados con *salmonella thyphimurium*.
- T4: cuyes alimentados con dieta base + SIMBIOTICO (probiotico + prebióticos) desafiados con *salmonella thyphimurium*..
- T5: cuyes alimentados con dieta base + antibiótico promotor de crecimiento (APC) y desafiados con *salmonella thyphimurium*.

3.3 Instalaciones, equipos y materiales

Se utilizaron 50 pozas individuales de piso de cemento y techo de malla con dimensiones de: 40 cm de ancho, 56 cm de largo y 48 cm de altura. Los tratamientos fueron ubicados y en pozas simultaneas y bajo condiciones controladas de temperatura (14 -27°C), las cortinas de rafia blanca se abrieron entre las 9:00 y 15:00 hrs para ventilar el galpón y la iluminación respectiva, luego a las 18 hrs aproximadamente se cerraban las cortinas para evitar que afecte la baja de temperatura por las noches, el techo era de calaminas. Cada poza fue limpiada con palas y espátulas para retirar residuos orgánicos de anteriores crianzas, luego barridas y baldeadas para luego ser desinfectada con amonio cuaternario y luego flameados respectivamente; sobre ésta, se colocó cama nueva (viruta), antes de colocar a los animales.

Para el suministro de los alimentos se utilizó forraje fresco, pesado en una balanza digital y para el concentrado se emplearon recipientes de arcilla de 0.5 litros de capacidad, los cuales fueron desinfectados con amonio cuaternario y flameados con un lanzallamas de gas. Los cuyes recibieron forraje verde (alfalfa) y suplemento (concentrado). Se utilizaron diferentes materiales como: mandiles, jeringas tuberculina, guantes, balanza digital, materiales de limpieza (detergentes, escobilla, baldes, jabon y paños), vaso de precipitado para transportar los suplementos funcionales, jarra hervidora, equipo de disección, fijador para muestras histológicas (formol al 10%), frascos con taparoscas, bandejas de plástico, material de escritorio.

Para el estudio de la serie eritrocítica y leucocitaria se utilizaron tubos de ensayo con EDTA y sin EDTA, bisturís número 21, para la toma de muestra en sangre.

Para el análisis del estudio histomorfologico se usó una computadora con AMSCOPE SOFTWARE instalado y un microscopio DM 500 Leica con una cámara histológica ICC50, vinculada a la computadora con el software establecido.

3.4 Dieta Experimental

La dieta base estuvo conformada por forraje fresco (alfalfa), y concentrado elaborado en el molino de la FMV el cual se formuló cubriendo los requerimientos mínimos para la especie.

En el caso de tratamiento con APC que se utilizo fue zinc bacitracina que fue mezclado al final para el suministro de un solo tratamiento (T5).

3.5. Productos Evaluados:

3.5.1 Probiótico

El Probiótico fue elaborado a partir de bacterias extraídas de la mucosa intestinal y de heces del yeyuno e íleon en cuyes de 2, 3, 4,5 y 6 días de nacidos mediante cultivos en medios enriquecidos y medios diferenciales y luego se realizó la identificación fenotípica por medio de métodos de biología molecular. El consorcio probiótico está conformado por 06 especies bacterianas y en las siguientes concentraciones:

Cuadro 6. Composición del probiótico líquido

Bacterias	valores	csp/L
<i>Enterococcus hirae</i> ,	2.1×10^{10} bacterias/ml	300 ml
<i>Lactobacillus reuteri</i>	3.3×10^{10} bacterias /ml	50 ml
<i>Lactobacillus frumenti</i>	3.1×10^{10} bacterias/ ml	50 ml
<i>Lactobacillus jhonsoni</i> ,	2.2×10^{10} bacterias/ml	50 ml
<i>Streptococcus thoraltensis</i> ,	2.3×10^{10} bacterias /ml	50 ml
<i>Bacillus pumillus</i> ,	3.3×10^{10} bacterias /ml	50 ml
Vehículo dilutor acuoso acidificado	(Ácido láctico al 25 %)	350 ml
Agua deionizada estéril		100 ml

Periodo de crianza en granja: 49 días																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9..	11	12	13	14..	18	19..	49	
Tratamiento 1											Desafo con <i>Salmonella typhimurium</i>						
Dieta base + 2ml suero fisiológico vía oral	Periodo de adaptación					Inicio tratamiento 1							TTO 1		Dieta base		
Tratamiento PROBIOTICO 2:																	
Dieta base + 2ml de probiótico vía oral	Periodo de adaptación					Inicio tratamiento 2							TTO 2		Dieta base		
Tratamiento PREBIOTICO 3:																	
Dieta base + 2ml de prebiótico vía oral	Periodo de adaptación					Inicio tratamiento 3							TTO 3		Dieta base		
Tratamiento SIMBIOTICO 4:																	
Dieta base + 2ml de simbiótico vía oral	Periodo de adaptación					Inicio tratamiento 4							TTO 4		Dieta base		
Tratamiento 5: APC																	
Dieta base con APC + 2ml de suero fisiológico vía oral	Periodo de adaptación					Inicio tratamiento 5						TTO 5		Dieta base			

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Distribución de grupos de comparación y tratamiento asignado.

3.5.2 Prebiótico

El aditivo prebiótico empleado es un fructomananoligosacáridos derivado de la pared celular de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Han sido procesados y preparados de acuerdo con las exigencias de la industria de alimento balanceado.

3.5.3 Simbiótico

El tratamiento combinado de probióticos conformado por bacterias ácidos lácticas, bioactivas y específicas y prebióticos específicos como fructooligosacáridos (FOS) y mananoligosacáridos (MOS) con habilidades de estimular el crecimiento de las microvellosidades y promover el desarrollo de bacterias beneficiosas para el tracto intestinal y la salud intestinal de la misma.

Desafío con *Salmonella Typhimurium*:

Los 05 tratamientos fueron desafiados al décimo segundo día de iniciada la investigación con una dosis infectiva de 2×10^6 UFC/ml de 48 horas de incubación de *Salmonella Typhimurium* por vía oral en 0.5 ml de vehículo acuoso.

3.5.4 Estudios morfométricos

3.5.4.1. Histomorfometría intestinal

Para la toma de muestra los animales fueron sacrificados a los 63 días de edad utilizando el método de dislocación cervical y degüello inmediato.

3.5.4.2 Toma y procesamiento de muestras:

Tras el sacrificio y eviscerado, se extrajo el intestino delgado, para luego tomar muestras de 1 cm de largo a partir de las porciones en donde se observaba lesiones evidentes en:

Cuadro 7. Características de las porciones intestinales

Porción intestinal	Nº muestras/ región intestinal	Nº de muestras por animal
Duodeno	A 3cm del píloro	1
Yeyuno	Sección media de las asas yeyunales	1
Íleon	A 3 cm de la unión ileocecal	1
Total de muestras por animal		3

Fuente: elaboración propia

Las muestras fueron fijadas en formol bufferado al 10% por más de 24 horas. Posteriormente, las muestras se redujeron porciones de 4 – 5 mm de largo para luego ser lavadas y deshidratadas con alcohol etílico al 70%.

3.5.4.3 Preparación de cortes histológicos:

Las muestras fueron aclaradas en xilol e incluidas en parafina de manera que se puedan obtener cortes transversales de la mucosa intestinal de 5 µm de espesor y ser teñidas con hematoxilina – eosina. Las láminas fueron identificadas al tratamiento y código de cada animal al cual pertenecía.

3.6 Parámetros evaluados

Para el análisis morfométrico de los cortes histológicos del intestino delgado de determinaron las siguientes variables:

1. Altura de vellosidades intestinales (um)
2. Ancho de la vellosidades intestinales (um)
3. Profundidad de criptas de lieberkuhn(um)

Se escogieron 15 ejes de vellosidad por corte (Ríos et al .2004).

3.6.1 Longitud de la vellosidad intestinal:

Se seleccionaron vellosidades íntegras y perpendiculares a la pared intestinal. La vellosidad intestinal comprende desde el ápice de la vellosidad hasta el ápice de la entrada a la cripta de Lieberkühn.

3.6.2 Ancho de la vellosidad intestinal:

Se midió el grosor de las vellosidades seleccionadas, en el punto medio vertical de la vellosidad elegida.

3.6.3 Profundidad de la cripta de Lieberkühn:

Se midieron las profundidades de las criptas de Lieberkühn emprendidas entre las vellosidades seleccionadas, la medición va desde la entrada a la cripta de Lieberkühn hasta la zona basal de la misma.

3.7 Lectura de láminas histológicas:

Las mediciones (en micras) se realizaron según el protocolo adaptado de Gava (2012), autora de Metodología de morfometría intestinal en pollos de engorde, Bravo (2012) y Vallejos (2015).

Para la lectura se tomaron en cuenta las vellosidades intestinales intactas, completas con luz definida y las criptas de lieberkuhn estructuradas, completas y perpendiculares a la muscular de la mucosa. Los cortes fueron con dirección transversal por animal muestreado de duodeno, yeyuno e íleon. Para ello se seleccionaron de 10 a 15 campos a un aumento de 10x para poder

seleccionar la mejor toma de medición histológica por muestra de cada animal. Cada campo contiene de 10 a 20 vellosidades aproximadamente, cada una con sus respectivas criptas.

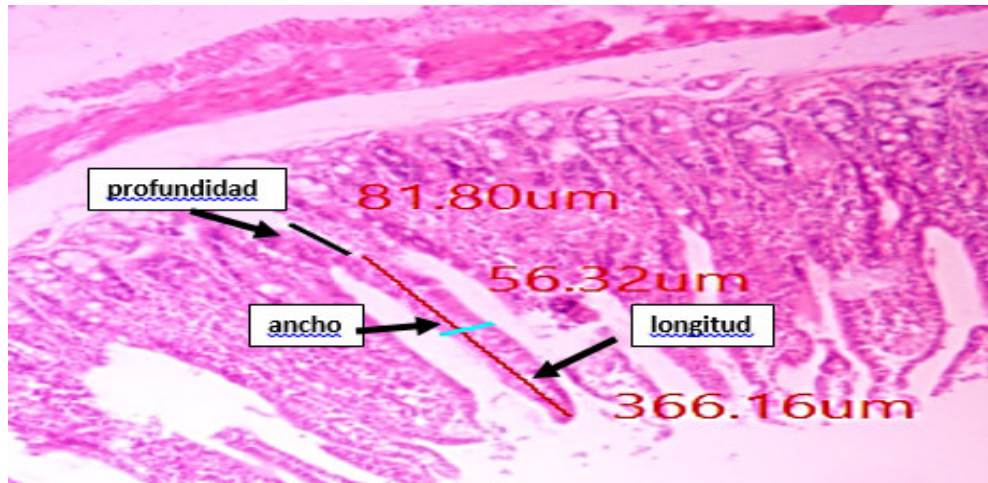


Figura 2. Puntos de referencia para la medición de longitud de vellosidad, ancho de vellosidad y la profundidad de cripta de Lieberkühn (4x).tinción (HE)

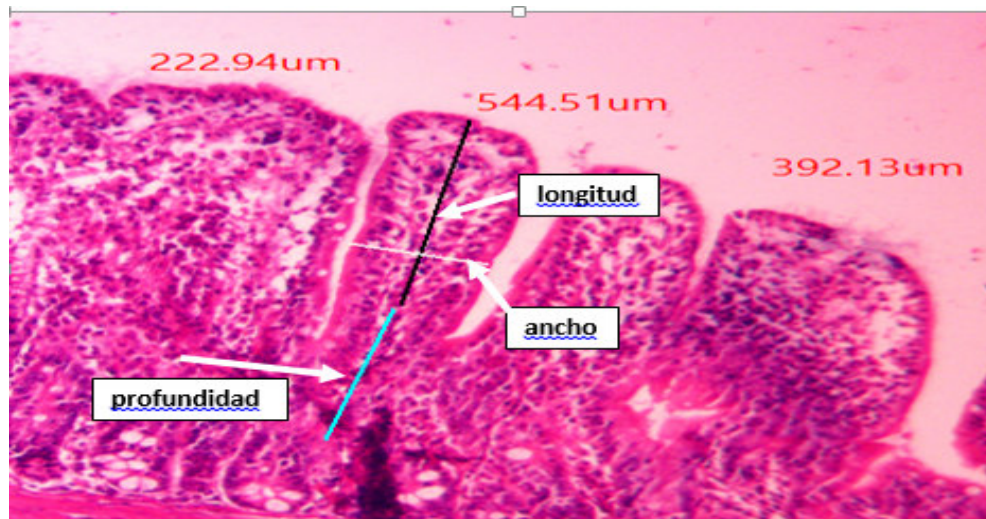


Figura 3. Puntos de referencia para la medición de longitud de vellosidad, ancho de vellosidad y la profundidad de cripta de Lieberkühn (10x).tincion (HE)

3.7.1 Relación longitud de la vellosidad y profundidad de la cripta de Lieberkühn:

Esta relación resulta de la división del promedio de la altura de la vellosidad y el promedio de la profundidad de la cripta de Lieberkühn.

$$\text{Relación} = \frac{\text{Altura de la vellosidad intestinal}}{\text{Profundidad de la cripta de Lieberkühn}}$$

Los cambios en la histomorfometría intestinal se evaluaron tomando como base las mediciones del grupo T1 (control) versus las mediciones de los grupos T2, T3, T4, T5.

3.8 Estudios eritrocíticos y leucocíticos

3.8.1 Toma de muestras

Se recolectó 2 ml de sangre de cada animal en tubos Vacutainer, al momento del sacrificio.

3.8.2 Procesamiento de muestras para los parámetros eritrocítica y leucocítica

El conteo celular se realizó mediante un contador de partículas HIBER-CELL ajustando las rejillas a 50/20 y 40/50 para hematíes y leucocitos respectivamente. Las extensiones de sangre se tiñeran con el método de MAY-GRUNWALD-GIEMSA.

3.9 Diseño experimental y análisis estadísticos

Se utilizó un diseño experimental completamente al azar, con 5 tratamientos de 10 repeticiones cada uno. Cada repetición fue una unidad experimental. Se criaron 50 cuyes de los cuales se tomaron 10 animales por tratamiento para ser sacrificados al día 63 de edad. Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis de varianza (ANOVA) y para determinar diferencia entre tratamientos se utilizó la prueba de TUKEY.

IV. RESULTADOS

Cuadro 8. Efecto de los tratamientos sobre los parámetros morfológicos en cuyes desafiados con *Salmonella Typhimurium*

Parámetro	Tratamientos				
	Control	Probiótico	Prebiótico	Simbiótico	APC
	T1	T2	T3	T4	
Duodeno					
Long.	278.7b	422.9a	364.9ab	456.9a	241.85b
Ancho	70.14a	79.18a	73.35a	81.68a	68.83a
Prof. Cripta	183.2a	195.3a	202.2a	236.1a	176.5a
Relación L/P	1.60ab	2.25a	1.94ab	2.00ab	1.46b
Yeyuno					
Long.	246.3b	447.2a	263.6b	324.8ab	317.1ab
Ancho	65.23a	91.3a	60.31a	75.7a	56.17a
Prof. Cripta	135.2a	178.9a	131.6a	168.2a	157.3a
Relación L/P	1.84a	2.44a	2.51a	2.44a	2.01a
Ileon					
Long.	126.7b	233.2a	175.9ab	136.3b	118.0a
Ancho	37.21b	73.31a	51.66ab	40.96b	44.28b
Prof. Cripta	76.92b	142.7a	95.2ab	110.9ab	88.13ab
Relación L/P	1.65a	1.64a	2.01a	1.36a	1.34a

* Letras diferentes en la misma fila indican diferencias significativas ($p < 0.05$)

Cuadro 9. Efecto de los tratamientos sobre la serie eritrocítica en cuyes de engorde desafiados con *Salmonella* Typhimurium

* Letras diferentes en la misma fila indican diferencias significativas (p<0.05)

Parámetro	Tratamientos				
	Control	Probiótico	Prebiótico	Simbiótico	APC
	T1	T2	T3	T4	T5
Eritrocitos (X 10 ⁶ ul)	5.58a	5.44a	5.38a	5.48a	5.36a
Hemoglobina (g/dl)	14.69a	15.01a	14.94a	15.00a	14.95a
Hematocrito (%)	45.38a	47.11a	46.70a	46.25a	47.50a

Cuadro 10. Efecto de los tratamientos sobre la serie leucocitario total específica en cuyes de engorde desafiados con *Salmonella* Typhimurium

Parámetro	Tratamientos				
	Control	Probiótico	Prebiótico	Simbiótico	APC
	T1	T2	T3	T4	T5
Leucocitos (X 10 ³ ul)	6.64a	5.34a	5.52a	5.60a	4.86a
Segmentados (X 10 ³ ul)	4.95a	3.19a	3.82a	3.56a	3.57a
Linfocitos (X 10 ³ ul)	1.43a	1.67a	1.42a	1.54a	1.18a
Monocitos (X 10 ³ ul)	0.14 ^a	0.20a	0.16a	0.25a	0.12a
Eosinofilos (X 10 ³ ul)	0.11a	0.19 ^a	0.11a	0.21 ^a	0.07 ^a

* Letras diferentes en la misma fila indican diferencias significativas (p<0.05)

V. DISCUSION

En relación a la histomorfometría intestinal el efecto del probiótico T2 demostró tener niveles superiores frente a los grupos de referencia del tratamiento prebiótico, control y APC en cuanto al parámetro evaluado de la longitud de la vellosidad intestinal del duodeno, yeyuno e íleon, de los cuales a los 65 días de edad, por lo tanto si existe diferencia estadística significativa entre los tratamientos ($P < 0.05$) ya que se logra observar que el tratamiento T2 supero casi al doble de los resultados frente a los grupos control y APC.

Respecto al grupo suplementado con simbiótico, obtuvieron resultados análogos a los del grupo tratado con probióticos, sin embargo, dicha mejoría observada en la longitud de la vellosidad intestinal del duodeno yeyuno e íleon no se encontró tan óptima como en los probióticos. Los parámetros morfométricos del ancho y profundidad de la cripta de las vellosidades a nivel de **yeyuno e íleon** demostraron un mejor efecto en el tratamiento de probiótico T2 frente a los tratamientos prebióticos, simbióticos, APC, control en ese orden respectivamente. Los parámetros morfométricos del ancho y profundidad de la cripta de las vellosidades a nivel de **duodeno** se observa mejores resultados en el tratamiento simbiótico T4 frente a los tratamientos probióticos, prebióticos, control, APC en ese orden respectivamente.

El parámetro morfométrico de la relación de longitud de vellosidad/profundidad de la cripta a nivel del **duodeno** se observó un mejor efecto con el grupo de los probiótico T2 frente los grupos simbióticos, prebióticos, control y APC en ese orden respectivamente; mientras a nivel de **yeyuno e íleon** se observó un mejor efecto en el grupo de los prebióticos T3 frente a los grupos simbióticos y probióticos, control y APC. Aunque podríamos decir que no hubo diferencia estadística significativa con respecto a este parámetro morfométrico intestinal con todos los tratamientos correspondientes a la medición de este parámetro.

Estos resultados obtenidos se comparan con los estudios realizados por Puente, 2018 en donde el efecto de la suplementación de diferentes niveles de probióticos sobre a histomorfometría en el intestino delgado del cuy fueron superiores a nivel del íleon, se concluye que la suplementación no tuvo un efecto positivo significativo.

Sin embargo en el estudio de Chiquieri *et al*, 2007 en donde se estudió la bioquímica sanguínea y altura de las vellosidades intestinales de los porcinos alimentados con adición de probiótico, prebiótico y antibiótico no se observó efectos sobre los componentes sanguíneos ni sobre la altura de las vellosidades intestinales sanas. La absorción de nutrientes es incrementada gracias a los *Lactobacillus* spp (probióticos) debido a que estos degradan moléculas grandes reduciendo su tamaño, facilitando de esta forma su absorción con mayor facilidad por la pared

intestinal, asimismo favorecen la producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta, los cuales acidifican el humen intestinal, acelerando las reacciones bioquímicas de la digestión, mejorando la digestibilidad de los nutrientes por lo tanto favorece el crecimiento de la microvellosidad intestinal a pesar que los animales desafiados con *salmonella* thyphimurium (Pérez *et al.*, 2002).

En relación a la serie eritrocítica y leucocítica total y específica en cuanto a los resultados sanguíneos de todos los tratamientos no hubo diferencia estadística significativa entre los mismos grupos tratados y desafiados con salmonella. Pero si se observó a nivel eritrocítico en el grupo control T1 un mejor resultado en comparación con los demás tratamientos sin embargo comparado con los valores hematológicos normales de un cobayo macho sano no hubo diferencia y se mantuvo dentro de los parámetros normales.

Con respecto al efecto de los suplementos y la hemoglobina, se observó un efecto positivo en el grupo de los probióticos T2 frente a los demás grupos desafiados con salmonella sin embargo comparándolos con los valores hematológicos normales de un cobayo macho sano se mantuvo dentro de los parámetros normales. Con respecto al efecto de los suplementos y el hematocrito, se observó un efecto positivo en el grupo de los APC frente a los demás grupos desafiados con salmonella sin embargo comparándolos con los valores leucocitario normales de un cobayo macho sano se mantuvo dentro de los parámetros normales.

En relación a los leucocitos total y específica, se observó una leucopenia, comparando con los resultados obtenidos en el trabajo de Vidalón, 2014, en el que halló valores de leucocitos con promedio estándar de 10,000 /ul, lo cual estaría relacionada a la presentación de problemas respiratorios del tipo neumonías en los cuyes que causaron la muerte de varios de ellos después de la inoculación con *S. typhimurium*. Según London ,2015 en el efecto de la adición de cepas probióticas sobre metabolitos sanguíneos en cerdos en crecimiento tuvieron resultados positivos en los metabolitos sanguíneos y crecimiento de los lechones en su desarrollo.

Se evidenció leucopenia moderada entre los cinco (05) tratamientos al compararse con la media de leucocitos de cuyes no desafiados con salmonella, siendo la disminución hasta un 48% menos del valor promedio de leucocitos de cuyes sanos; correspondiendo el valor más bajo al grupo APC. Aunque no se descarta un error de laboratorio con los resultados que se esperaban obtener ante una infección subclínica.

Los tratamientos con probiótico y simbiótico mostraron un efecto positivo en los valores de hemoglobina a pesar de no hallarse evidencia estadística significativa. El tratamiento con probiótico mostro un valor elevado en los valores de hematocrito pesar de no hallarse evidencia estadística significativa.

VI. CONCLUSIONES

1. Los tratamientos con simbiótico y probiótico mostraron un efecto positivo sobre la longitud de la vellosidad intestinal del duodeno, yeyuno e ileon frente a los tratamientos prebiótico, control y APC.
2. No se halló diferencia estadística significativa en los parámetros sanguíneos evaluados entre los 5 tratamientos en cuyes desafiados con salmonella.

VII. RECOMENDACIÓN

Se recomienda que la dosificación del prebiótico, probiótico y simbiótico sea a través del alimento para minimizar el factor estrés producto de la manipulación requerida para la dosificación oral y también, se recomienda que la dosificación se realice durante todo el periodo de crecimiento y engorde, no limitándose a un plazo de 15 días post destete.

VIII. LITERATURA CITADA

1. Abdel-Raheem SM, Abd-Allah SMS, Hassanein KMA. 2012. The effects of prebiotic, probiotic and synbiotic supplementation on intestinal microbial ecology and histomorphology of broiler chickens. *International Journal for Agro Veterinary and Medical Sciences*, 6: 277–289.
2. Allee GL, Touchette KJ. 1999. Efectos de la nutrición sobre la salud intestinal y el crecimiento de lechones. En: *Avances en nutrición y alimentación animal. XV Curso de especialización. Fundación Española para el desarrollo de la Nutrición Animal*. 14p.
3. Amores R, Calvo A, Maestre JR, Martínez-Hernández D. 2004. Probióticos. *Rev Española Quimioterapia* 17(2): 131-139.
4. Anon. 1999. *Risk Assessment of Microbiological Hazards in Foods*. Geneva: World Health Organization.
5. Ashayerizadeh A, Dabiri N, Ashayerizadeh O, Mirzadeh K, Roshanfekr H, Mamooee. 2009. Effect of dietary Antibiotic, probiotic and prebiotic as growth promoters, on growth performance, carcass characteristics and hematological indices of broiler chickens. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 12(1):52-57p.
6. Aughey E, Frye FL. 2001. *Comparative veterinary histology with clinical correlates*. 1a ed. Reino Unido: Manson Publishing Ltd. 116 p.
7. Awad WA, Ghareeb K, Abdel-Raheem S, Böhm J. 2009. Effect of dietary inclusion of probiotic and symbiotic on growth performance, organ weights, and intestinal histomorphology of broiler chickens. *Poult. Sci.* 88:49-55p.
8. Bacha WJ, Bacha L. 2000. *Atlas colorido de histología veterinaria*. 2da ed. Brazil: Editoria Roca LTDA. 457 p.
9. Barros D, Camamori J, Corrêa V, Abreu J, Fraga A, Mainardi F, Dutra V. 2008. Efeito da adição de probiótico e prebiótico sobre o ganho de peso, consumo de ração e ocorrência de diarreia em leitões na fase de aleitamento. *Rev. Bras.Saúde Prod. An.* 9(3): 469-479p.

10. Bazay D.2010. Uso de los probióticos en la alimentación animal con énfasis en *Saccharomyces cerevisiae*. [Internet], [13 de Febrero del 2017]. Disponible en:
http://veterinaria.unmsm.edu.pe/files/Articulo_bazay_Saccharomyces_cerevisiae.pdf
11. Bazay G. 2012. Efecto de Mananoligosacáridos sobre los parámetros productivos en cuyes (*Cavia porcellus*) durante la fase de engorde. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 60 p.
12. Blanch Alfred. 2015a. Probióticos, prebióticos simbióticos en nutrición y salud animal. [Internet], [25 de Octubre del 2017]. Disponible en:
<http://nutricionanimal.info/probioticos-prebioticos-y-simbioticos-en-nutricion-y-salud-animal/>.
13. Blanch Alfred. 2015b. Probióticos, prebióticos simbióticos en porcino. [Internet], [30 de Octubre del 2017]. Disponible en: <https://nutricionanimal.info/aplicacion-de-probioticos-prebioticos-y-simbioticos-en-porcino/>.
14. Blanch Alfred. 2015c. Aplicación de probióticos, prebióticos y simbióticos en avicultura. [Internet], [07 de Noviembre del 2017]. Disponible en:
<https://nutricionanimal.info/aplicacion-de-probioticos-prebioticos-y-simbioticos-en-avicultura/>
15. Blesa M AL. 2001. La barrera mucosa intestinal. Universidad Complutense de Madrid. [Internet], [15 de Enero 2017]. Disponible en:
<http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir12-09/12-09-01.html> .
16. Bueno, Rafael.2009.Efecto de utilización de probioticos sobre el desempeño y morfología intestinal de codornices japonesas.Pag:72.Ed.Pirassununga 2009.Universidad de São paulo. [internet] [15 de Enero 2017].Disponible en:
file:///C:/Users/Invitado/Downloads/Rafael_Bueno.pdf.
17. Cancho BG, García MF, Simal JG. 2000. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. Ciencia Tecnología Alimento, 3(1):39-47p.
18. Caramori J, De Oliveira R, Luís A, De Medeiros F, Morcelli L, Gonçalves. 2008. Efeito de simbiótico na ração inicial de frangos de corte sobre o desempenho, qualidade de carcaça e carne. Sci. Anim. Sci. Maringá, 30(1): 17-23p.
19. Carro MD, Ranilla MJ. 2002. Los aditivos antibióticos promotores de crecimiento de los animales: Situación actual y posible alternativas. [Internet], [1 de Febrero del 2017]. Disponible:http://www.produccionbovina.com.ar/informacion_tecnica/invernada_promotores_crecimiento/01-aditivos_antibioticos_promotores.pdf.
20. Castillo MSG.2006. Development of gut microbiota in the pig: modulation of bacterial communities by different feeding strategies. Tesis Doctoral de Producción Animal del

Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos. Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona. 233p. [Internet], [28 de setiembre 2016]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5671/mcsg1de1.pdf>.

21. Castillo German.2015.Salmonelosis ataca al hígado del cuy y puede desaparecer producción de cuyes. *Correo*. [Internet] [08 de setiembre 2016] recuperado de: <https://diariocorreo.pe/peru/salmonelosis-ataca-al-higado-del-cuy-599730>.
22. Castillo Soto Wilson, Lombardi Pérez Cesar .2010.Efecto de la adición de prebiótico MOS, probiótico, lactobacillus y la asociación de ambos simbióticos en la dieta sobre el comportamiento productivo y económico de pollos de carne .pag. 436.
23. Chauca L. 1997. Producción de cuyes. FAO. [Internet], [28 de setiembre 2016]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/w6562s/w6562s01.html>.
24. Chauca L. 2007. Realidad y perspectiva de la crianza de cuyes en los países andinos. Archivo Latinoamericano de Producción Animal Vol. 15. Cuzco, Perú.
25. Chiquieri J, Soares, R; Hurtado Nery, N; Carvalho, E; Costa, A; Blood biochemical and height of intestinal vilositi of swine feed supplemented with probiotic, prebiotic and antibiotic. Rev. Bras. Saúde Prod. An., v.8, n.2, p. 97-107.2007. [Internet] [25 de Agosto de 2018].Disponible en: <http://revistas.ufba.br/index.php/rbspa/article/view/739/479>.
26. Chirinos O, Muro K, Concha W, Otiniano J, Quezada J, Ríos V. 2008. Crianza y comercialización de cuy para el mercado limeño. Universidad ESAN. [Internet], [7 de Febrero del 2017]. Disponible en: http://repositorio.esan.edu.pe/bitstream/handle/ESAN/99/Gerencia_global_08.pdf?sequence=1.
27. Colín AL, Morales BE, Avila GE. 1994. Evaluación de promotores del crecimiento para pollos de engorda. Vet. Méx., 25(2): 141p.
28. Cortés A, Ávila E, Casaubon MT, Carrillo S. 2000. El efecto de *Bacillus toyoi* sobre el comportamiento productivo en pollos de engorda. Vet Mex 31(4): 301-308 pag.
29. Devie P, Le Goaziou A, Divol A, Olivon M, Guilbert G, Petit J, Laurent S. 2006.Les antibiotiques dans l'alimentation animale. [Internet], [7 de Febrero del 2017]. Disponible en:<http://www.univ-brest.fr/esmisab/sitesc/Prod-Anim/antibio.pdf>.
30. Dibaji S, Seidavi A, Asadpour L. 2012. Effect of dietary inclusion of the synbiotic Biomin Imbo on broilers'some blood metabolites. Research opinions in animal & veterinary sciences. 2(1), 10-13p.

31. Dibaji S, Seidavi A, Asadpour, Moreira F. 2014. Effect of synbiotic on the intestinal microflora of chickens. Poultry Science Association. J. Appl. Poult. Res. 23:1-6p.
32. Doxey, D.L. 1987. Patología Clínica y procedimientos de diagnósticos en veterinaria. 2da Ed; p.185-194. Editorial El Manual Moderno S.A. México.
33. Engelhardt WV, Breves G. 2004. 1a ed. Fisiología veterinaria. España: Editorial Acribia. 704 p.
34. Euwola E, Amadi C, Imam T. 2011. Performance evaluation and nutrient digestibility of rabbits fed dietary prebiotics and symbiotics. International Journal of applied Agricultural and Apicultural Research. (1&2):107-117p.
35. Evans EM, Wrigglesworth JM, Burdett K, Pover W FR. 1971. Studies on epithelial cells isolated from guinea pig small intestine. J Cell Biol 51: 452-464p.
36. Fathy A., Khalid M. 2009. Effect of dietary supplementation of probiotic, prebiotic and symbiotic on performance, carcass characteristics, blood picture and some biochemical parameters in broilers chickens. Benha Vet. Med. J. 20(2): 9-23p.
37. Ferket P, Parks C, Grimes J. 2002. Benefits of dietary antibiotic and mannanoligosaccharide supplementation for poultry. In: Proc. Multi-State Poult. Feeding and Nutr. Conf., Indianapolis, Indiana USA. May .14-16. [Internet]. [02 de Diciembre 2017]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237311946_benefits_of_dietary_antibiotic_and_mannanoligosaccharide_supplementation_for_poultry.
38. Fernández HT, Morales M, Amela MI. 2014. Efectos de la adición de probiótico (*Bacillus subtilis*) y omega 3 (Salvia hispánica L) sobre los parámetros sanguíneos en pollos parrilleros. Rev. Agron. noroeste argent, 34(2):113-116p.
39. Figueroa I, Verdugo A. 2005. Mecanismos moleculares de patogenicidad de Salmonella sp. Revista Latinoamericana de Microbiología ALAM 47: 25-42 pag.
40. Fox S. 1994. Probióticos en la nutrición animal. Mundo Porcino No 17 Ene- Feb 1994. 28.32p.
41. Francesch M. 2007. La salud intestinal en pollos. En: Simposio internacional Biovet. Tarragona: Cámara de Comercio de España.
42. Fuller R. 1989. Probiotics in man and animals. Journal of Applied Bacteriology 66:365-378.
43. García M., López Y., Carcassés A. 2012. Empleo de probióticos en los animales. Producción Animal. . [Internet]. [02 de Noviembre 2017]. Disponible

- en:http://www.produccionanimal.com.ar/informacion_tecnica/invernada_promotores_crecimiento/45-Empleo_probioticos.pdf.
44. Gardenia T. 2014. “Relación entre harina de yacón o aceite de copaiba dietaria y performance e integridad intestinal de pollos inoculados con coccidias”. Tesis Magister Scientiae en Nutrición. Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina. 83p.
 45. Gásquez A, Blanco A. 2004. Tratado de histología veterinaria. 1a ed. España: Editorial Masson S.A. 512 p.
 46. Gauthier R. 2002. La Salud Intestinal: Clave de la Productividad - El Caso de los Ácidos Orgánicos. [Internet]. [17 de Enero 2014]. Disponible en: <http://www.engormix.com/MA-avicultura/nutricion/articulos/salud-intestinal-clave-productividad-t518/p0.html>.
 47. Ghoshal NG, Bal HS. 1989. Comparative morphology of the stomach of some laboratory mammals. *Laboratory Animals*. 21-29p.
 48. Gibson GR, Roberfroid MB. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 125:1401-1412.
 49. Gonzáles M HM. 2009. Evaluación de la harina de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) como prebiótico en dietas de pavos de engorde. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 81 p.
 50. Gómez C, Vergara V. 1995. Fundamentos de la nutrición y Alimentación. En: Serie Guía Didáctica: Crianza de cuyes. INIA-DGTT. Lima. Perú. 27-35p.
 51. Guerra-Ordaz AA, Molist F, Hermes RG, Gómez de Segura A, La Ragione RM, Woodward MJ, Tchorzewska MA, Collis JW, Pérez JF, Martín-Orúe, SM. 2013. Effect of inclusion of lactulose and *Lactobacillus plantarum* on the intestinal environment and performance of piglets at weaning. *Animal Feed Science and Technology*, 185(3-4), 160–168p.
 52. Hamasalim HJ. 2016. Synbiotic as feed additives relating to animal health and performance. *Scientific Research publishing*. [Internet], [07 de octubre 2017]. Disponible en: https://file.scirp.org/pdf/AiM_2016041914205925.pdf.
 53. Hensel M. 2004. Evolution of pathogenicity islands of *Salmonella enterica*. *Int J Med Microbiol*. 294: 95-102p.
 54. Hernández P, Martín O, Rodríguez Y, Ganem F. 1999. Aplicaciones de las lectinas. *Rev Cubana Hematol Hemoter*. 15:91-5p.
 55. Hillyer, E.V.; Quesen Berry, K.E.; Donnelly, T.M. 1996. Biology, husbandry, and clinical techniques (of guinea pig and chinchillos). In: Hillyer, E.V.; Quesen Berry,

- K.E. eds. Ferrest, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders. 102p.
56. Hirakawa H. 2001. Coprophagy in leporids and other mammalian herbivores. *Mammal Rev* (32) 2: 150-152p.
 57. Holmes R. 1971. Progress report: The intestinal brush border. *Gut*, 12: 668-677p.
 58. Hooge, D M. 2004. Meta-analysis of broiler chicken pen trials evaluating dietary mannan oligosaccharide, 1993-2003. *Int. J. Poult.Sci.* 3:163-174p.
 59. Instituto Nacional de Estadística e Informática [INEI] 2012. IV Censo Nacional Agropecuario 2012 (CENAGRO): Cuadros estadísticos. [Internet], [07 de octubre 2016]. Disponible en: <http://censos.inei.gob.pe/cenagro/tabulados>.
 60. Jain NC. 1993. *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, Pp.19-53p.
 61. Jaramillo H. 2011. Evaluación de la mezcla de un prebiótico y un ácido orgánico en la salud intestinal y parámetros productivos de pollos de engorde. Título de Magíster en Ciencias Agrarias con énfasis en Producción Animal Tropical. Línea de Investigación Avicultura. Colombia: Convenio Universidad Nacional de Colombia Sede Palmira- Facultad de Ciencias Agropecuarias con Universidad del Tolima- Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 225 p.
 62. Jeurissen S HM, Lewis F, Van der Klis JD, Mroz Z, Rebel J MJ, Ter Huurne HM. 2002. Parameters and techniques to determine intestinal health of poultry as constituted by immunity, integrity, and functionality. *Curr Issues Intest Microbiol*, 3: 1-14p.
 63. Johnson-Delaney C. 2006. Anatomy and physiology of the rabbit and rodent gastrointestinal system. *Eastsid Avian & Exot Ani Med Cent Publ*, 110: 9-17p.
 64. Jubb KV, Kennedy PC, Palmer N. 1990. *Patología de los animals domesticos*. 3ª ed. Montevideo: Agropecuaria hemisferio sur S.R.L. 160 p.
 65. Junqueira LC, Carneiro J. 2006. *Histología básica*. 6a ed. España: Editorial Masson S.A. 640 p.
 66. Klis FM, Boorsma A, De Groot PWJ. 2006. Cell Wall construction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast (Chichester, England)* 23:185-2002p.

67. Kocher A, Canolly A, Zawadzki J, Gallet D. 2004. The challenge of finding alternatives to antibiotic growth promoters. International Society for Animal Hyniene- Saint Malo 2004: 227-229p.
68. Landeau E. 2009. Cuando la nutrición ayuda la salud intestinal de pollos. [Internet], [09 de Enero 2017]. Disponible en: <http://74.220.215.75/~avicultu/articulos/?seccion=ver&categoria=nutricion&nda=nut019>.
69. Layme A. 2010. Frecuencia de lesiones anatomopatológicas en cobayos con diagnósticos bacteriológicos de salmonella sp. remitidos al laboratorio de histología, Embriología y patología Veterinaria de la FMV-UNMSM durante el periodo 2001-2007. tesis para optar el título profesional de médico veterinario. Lima. Peru. pag: 7-20. [internet] disponible en :http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/cybertesis/748/Layme_ma.pdf?sequence=1.
70. Lázaro C. 2005. Efecto de probióticos en el alimento de marranas sobre los parámetros productivos de lechones. Rev. Investig. Vet. Perú, 16(2): 97-102p.
71. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. 1990. Texto atlas de histología. 1 ed. México: Editorial Interamericana Mc Graw – Hill. 741 p.
72. León R. 1991. Biotecnología MV. Rev. Cien. Vet. Vol. 7 No 2 Marz-Abr. Lima- Peru. 12-13p.
73. Li X, Qiang L, Xu C. 2008. Effects of supplementation of fructoligosaccharide and/or Bacillus subtilis to diets on performance and on intestinal microflora in broilers. Arch. Tierz, Dummerstorf 51 (1): 64-70p.
74. Liu S, Hu HZ, Gao N, Gao C, Wang G, Wang X, Peck OC, Kim G, Gao X, Xia Y, Wood JD. 2003. Neuroimmune interactions in guinea pig stomach and small intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284: 154-164p.
75. Manigandan T, Mangaiyarkarasi S P, Hemalatha R, Hemalatha V T, Murali N P. 2012. Probiotics, prebiotics and synbiotics- A Review. Biomedical & Pharmacology Journal. 5 (2): 295-304.
76. Marín Nancy, Saavedra Jhan, salguero Carolina, Zuñiga Luisa. 2016 .los probioticos: microorganismos vivos que previenen enfermedades en adultos y niños. ResearchGate. [internet], [22 de febrero]. Disponible en pdf:

https://www.researchgate.net/publication/315832273_los_probioticos_microorganismos_vivos_que_previenen_enfermedades_en_adultos_y_niños.

77. Marshall, A.H.E.; Swettenham, K.V.; Vernen-Roberts,B.; Revell, P.A. 1971. Studies on the function of the Kurloff cell. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 40: 137-152p.
78. Martínez G.2010. Probióticos, prebióticos, simbióticos y su uso en la producción animal. Tesis Médico Veterinario Zootecnista. México. Universidad Autónoma Agraria “Antonio Narro” Unidad Laguna División regional de Ciencia Animal. 43p.
79. Mejía W. 2003. Epidemiología de la salmonelosis porcina en granjas de Cataluña y determinación de los factores de riesgo de la infección. Tesis para optar el grado de Doctor. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. 98 p.
80. Ministerio de Agricultura y riego [MINAG]. 2013. Cuyes. [Internet], [15 de junio 2018]. Disponible en: <http://www.minagri.gob.pe/portal/40-sector-agrario/situacion-de-las-actividades-de-crianza-y-produccion/300-cuyes> .
81. Ministerio de Agricultura y riego [MINAG]. 2018. Cuyes. [Internet], [15 de junio 2018]. Disponible en: <http://www.minagri.gob.pe/portal/especial-iv-cenagro/40-sector-agrario/situacion-de-las-actividades-de-crianza-y-produccion/300-cuyes?start=1>.
82. Miranda-Hevia et al. 2016. Herramientas para mejorar la salud intestinal en el ganado porcino. [Internet], [24 de enero del 2017]. Disponible en: <http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/15177/articulos-porcino/herramientas-para-mejorar-la-salud-intestinal-en-el-ganado-porcino.html>.
83. Mota-Rojas D, Trujillo-Ortega M, Becerril-Herrera M, Roldan-Santiago P, Gonzáles-Lozano M, Guerrero-Legarreta I. 2012. Efecto del método de sacrificio sobre variables críticas sanguíneas y consecuencias sobre la bioquímica de la carne de cobayo (*Cavia porcellus*). *Rev Cient FCV-LUZ*. Pag: 52-58p.
84. Morales S, Mattos J, Calle S. 2007. Efecto de la muña (*Satureja parvifolia*) en la dinámica de la infección por *Salmonella* entérica en cobayos. En: XXX Reunión ALPA. Cusco: Asociación Latinoamericana de Producción Animal.
85. Odunsi AA, Onifade AA, Babatunde GM. 1999. Response of broiler chicks to virginiamycin and dietary protein concentrations in the humid tropics. *Archivos de Zootecnia*, 48:317-325p.

86. Ordoñez, R. 1998. Efecto de dos niveles de proteína y fibra cruda en el alimento de cuyes (*Cavia porcellus*) en lactación y crecimiento. Tesis Ing. Zootecnista. Facultad de Zootecnia, Univ. Nacional Agraria La Molina, Lima. 65 p.
87. Padihari V, Prasad S, Sahu T, Gendley M, Naik S. 2014. Effects of mannan oligosaccharide and *Saccharomyces cerevisiae* on gut morphology of broiler chickens. *Journal of World's Poultry Research*. 4(3): 56-59p.
88. Parra M, Durango J, Mattar S. 2002. Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por salmonella. *MVZ-Cordoba* 7: 187 – 200p.
89. Patterson, John A. 2005. Prebiotic feed additives: Rationale and use in pigs. *Advances in Pork production* 16: 149-158p.
90. Pelicano ERL, de Souza PA, de Souza HBA, Leonel FR, Zeola NMBL, Boiago MM. 2004. Productive traits of broiler chickens fed diets containing different growth promoters. *Rev. Bras. Cienc. Avic*. 6:177-182p.
91. Peña AS. 2007. Flora intestinal, probióticos, prebióticos, simbióticos y alimentos novedoso. *Rev Esp Dig* 99 (11):653-658p.
92. Possamai M. 2010. Desempenho, metabolismo e microbiota intestinal de leitões alimentados com rações contendo probióticos e simbióticos. Tesis Mestre em Zootecnia. Paraná: Universidade Estadual do Oeste do Paraná. 64p.
93. Puente Jhosseline M. 2018. efecto de la suplementación de diferentes niveles de probióticos sobre la histomorfometría del intestino delgado del cuy. Tesis para optar el título profesional de médico veterinario. UNMSM, [09 de agosto del 2018] ,38 pág.
94. Radio programa del Perú, artículo de investigación "Perú es líder mundial en investigación, genética y población del cuy", [internet], [09 de octubre del 2013]. Disponible en: <http://rpp.pe/peru/actualidad/peru-es-lider-mundial-en-investigacion-genetica-y-poblacion-del-cuy-noticia-638001>.
95. Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. 2002. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino, y equino. 9ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill. 959p.
96. Ramírez S. 2016. Feeding for Gut Health. Assessing the right strategy for the selection of additives (A nutritionist's view). En: The 4th IHSIG (Intestinal Health Scientific Interest Group) International Symposium on Poultry Gut Health. Brasil, Sao Paulo.

97. Ravindran V. 2010. Aditivos en alimentación animal: Presente y futuro. [Internet], [30 de Enero del 2017]. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/informacion_tecnica/invernada_promotores_crecimiento/44-10CAP_I.pdf.
98. Rigoni M, Castrovilli C, Cicogna M. 1993. The digestive utilization of nutrients and energy in the guinea pig and rabbit. En: X Congress Bologna. Stazione sperimentale di Zootechnia. Assoc: Scientifica di produzione Animali (ASPA). Università di Milano, Italia.
99. Santomá G, Pérez de Ayala P, Guitierrez del Alamo A. 2006. Producción de broilers sin antibióticos promotores de crecimiento actuales. LIII Symposium Científicos de Avicultura, Barcelona, España.
100. Santomá G. 1998. Avances en Nutrición y Alimentación Animal. En: XIV Curso de Especialización de la Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal. Barcelona. 117-140.
101. Santos, J.Mendes, A *et al.* (2016) .Probióticos y simbióticos sobre la producción y la morfología intestinal de pollos de engorde desafiados por *salmonella enteritidis*. En Redvet .revista electrónica veterinaria .Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/636/63647456005.pdf>.
102. Sakaguchi E. 2003. Digestive strategies of Small Hindgut fermenters. Animal Science journal 74: 327-337.
103. SENASA.2016. Vigilancia epidemiológica de enfermedades de cuyes. *SENASA contigo*. [Internet], [30 de Enero del 2017]. Disponible en: <https://www.senasa.gob.pe/senasacontigo/senasa-vigilancia-epidemiologica-de-enfermedades-de-cuyes>.
104. Sharon N, Lis H.1993. Carbohydrates in cell recognition, Science American. P. 82-89pg.
105. Shiva R CM 2007. Estudio de la actividad antimicrobiana de extractos naturales y ácidos orgánicos. Posible alternativa a los antibióticos promotores de crecimiento. Tesis Doctoral de Médico Veterinario. Barcelona: Univ. Autónoma de Barcelona 173 pg.
106. Smith C HM, Soto-Salanova M, Flores A, Huurne T. 1999. Modulación a través de la dieta del confort intestinal de los pollitos. En: XV Curso de Especialización Avances en nutrición y alimentación animal FEDNA (Fundación española para el desarrollo de la nutrición animal). Madrid España: 83-112pg.
107. Snipes R. 1982. Anatomy of the guinea pig cecum. Anat Embryol. 165: 97-111pg.

108. Spring, P. 1996. Biotechnology in the Feed Industry. In: Proceeding of Alltech's 11th Annual Symposium. Eds. Lyons, T. and Jacques, K. Nottingham University Press. 383-388p.
109. Stead RH, Tomioka M, Quinonez G, Simon GT, Felten SY, Bienenstock J. 1989. Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves. Proc Natl Acad Sci USA 84: 2975-2979 pg.
110. Thomke S. Elwinger K. 1998. Growth promotants in feeding pigs and poultry. II Mode of action of antibiotic growth promotants. Ann Zootech 47:153-167 pg.
111. Vallejos D. 2014. Efecto de la suplementación con butirato de sodio en la dieta de cuyes (*Cavia porcellus*) de engorde sobre el desarrollo de las vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn. Tesis Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 87p.
112. Velandia C JC. 2008. Validación del método analítico para la cuantificación de bacitracina en el laboratorio de control de calidad de una industria farmacéutica veterinaria. [Internet], [13 de Febrero del 2017]. Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis126.pdf>.
113. Vidalón Romo José Antonio. 2014. Evaluación Hematológica de dos líneas de selección de cuyes (cárnicos y precoces) criados en la Estación Ivita el Mantaro. Tesis Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 49-59 p.
114. Wang J, Zhou H. 2007. Comparison of the effects of Chinese herbs, probiotics and prebiotics with those of antibiotics in diets on the performance of meat ducks. Rev. Poultry Feeds, 16:96-103 pg.